(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115348864 A
(43)申请公布日 2022.11.15

(21)申请号 202180025754.0

(22)申请日 2021.02.05

(30)优先权数据
62/970,607 2020.02.05 US
63/009,533 2020.04.14 US
63/070,064 2020.08.25 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.09.29

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/016955 2021.02.05

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/159021 EN 2021.08.12

(71)申请人 纯技术LYT股份有限公司
地址 美国马萨诸塞
申请人 莫纳什大学

(72)发明人 D·K·邦纳 R·R·希亚姆
J·辛普森 C·J·波特
N·特里瓦斯基斯 T·夸时
S·韩 胡罗娟

(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 袁志明

(51)Int.Cl.
A61K 31/56(2006.01)
A61K 31/57(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)

权利要求书6页 说明书267页

(54)发明名称

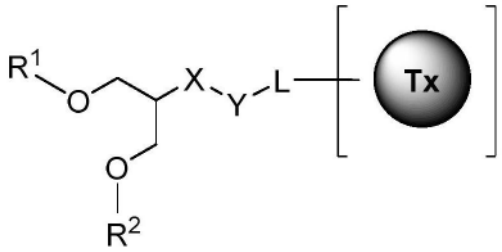
神经甾体的脂质前药

(57)摘要

本发明提供了淋巴系统导向脂质前药、其药物组合物、制备此类前药和组合物的方法，以及改善包含部分所述脂质前药的治疗剂的生物利用度或其他性质的方法。本发明还提供了治疗诸如本文公开的那些的疾病、病症或疾患的方法，其包括向有需要的患者施用公开的脂质前药或其药物组合物。

CN 115348864 A

1.一种式I的化合物：



I

或其药学上可接受的盐，其中：

R^1和R^2各自独立地是氢、酸不稳定基团、脂质或-C(O)R^3；

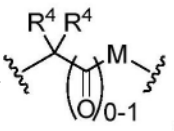
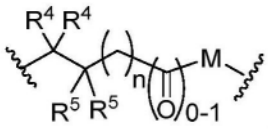
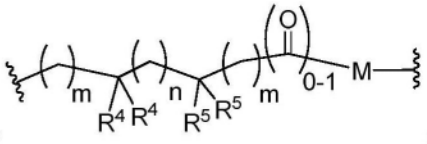
每个R^3独立地是饱和或不饱和的、直链或支链的、任选取代的C_{1-37}烃链；

X是-O-、-NR-、-S-、-O(C_{1-6}脂族)-O-、-O(C_{1-6}脂族)-S-、-O(C_{1-6}脂族)-NR-、-S(C_{1-6}脂族)-O-、-S(C_{1-6}脂族)-S-、-S(C_{1-6}脂族)-NR-、-NR(C_{1-6}脂族)-O-、-NR(C_{1-6}脂族)-S-或-NR(C_{1-6}脂族)-NR-，其中C_{1-6}脂族基的0-2个亚甲基单元独立地且任选地被-O-、-NR-或-S-替代并且C_{1-6}脂族基独立地且任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代；

每个R独立地是氢或任选取代的选自以下的基团：C_{1-6}脂族、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；

Y不存在或者是-C(O)-、-C(NR)-或-C(S)-；

L是共价键或饱和或不饱和的、直链或支链的、任选取代的二价C_{1-30}烃链，其中L的0-8个亚甲基单元独立地被-Cy-、-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-S$(O)_2$-、-C(S)-、-NRS$(O)_2$-、-S$(O)_2$NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-或氨基酸替代；并且其中L的1个亚甲基单元任选地被-M-取代；或

L是、或，其中L的右手侧或左手侧连接到；

每个-Cy-独立地是具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选取代的3-6元二价饱和、部分不饱和或芳环；

每个R^4和R^5独立地是氢、氘、卤素、-CN、-OR、-NR_2、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳环，或任选地被以下基团取代的C_{1-6}脂族基：-CN、-OR、-NR_2、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧和

硫的杂原子的8-10元双环杂芳环，或C_{1-6}脂族任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代；或者

连接到相同碳原子的R^4或R^5的两个例子与它们所连接的碳原子一起形成3-6元螺环饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-6元螺环饱和杂环；

-M-是自降解基团；

n是0-18；

每个m独立地是0-6；并且



是作为天然存在或非天然存在的神经甾体或其类似物或前药的治疗剂。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中R^1和R^2是-C(O)R^3。

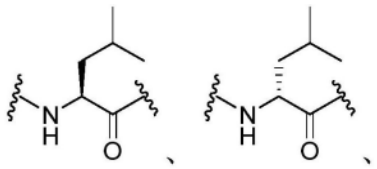
3.根据权利要求1或2所述的化合物，其中每个R^3独立地是饱和或不饱和的无支链C_{2-37}烃链。

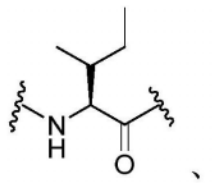
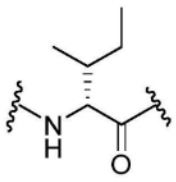
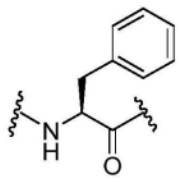
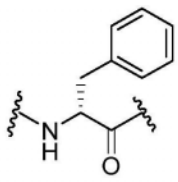
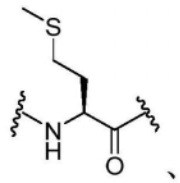
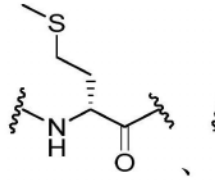
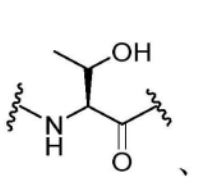
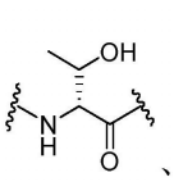
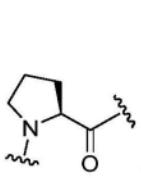
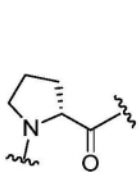
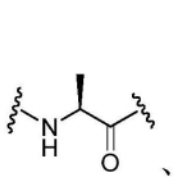
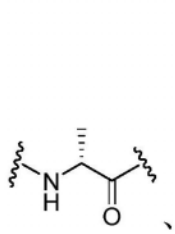
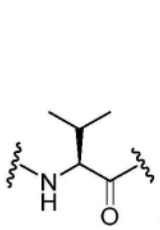
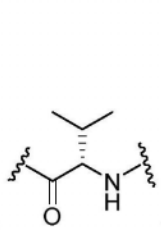
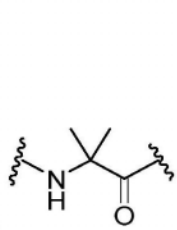
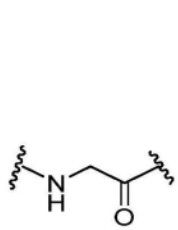
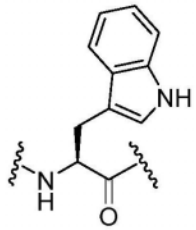
4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中X是-O-。

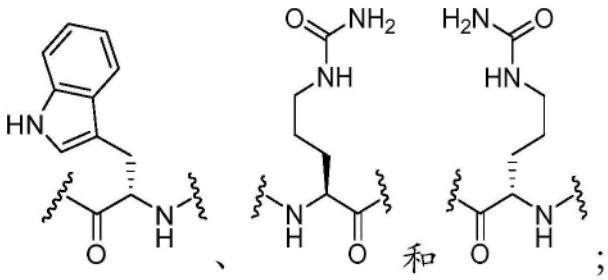
5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物，其中Y是-C(O)-。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，其中L是饱和或不饱和的、直链或支链的、任选取代的二价C_{7-20}烃链，其中L的0-8个亚甲基单元独立地被-Cy-、-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-C(S)-、-NRS(O)$_2$-、-S(O)$_2$NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-或氨基酸替代；并且其中L的1个亚甲基单元任选地被-M-替代。

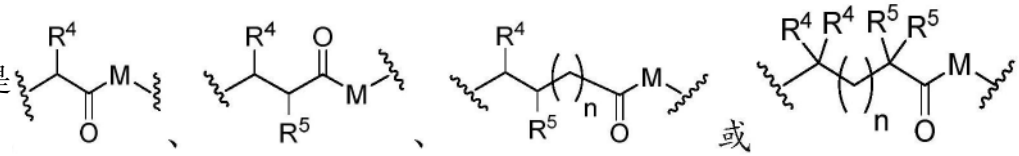
7.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，其中L是共价键或饱和或不饱和的、直链或支链的、任选取代的二价C_{1-30}烃链，其中L的0-8个亚甲基单元独立地被-Cy-、-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-C(S)-、-NRS(O)$_2$-、-S(O)$_2$NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-或氨基酸替代，所述氨基酸选自


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



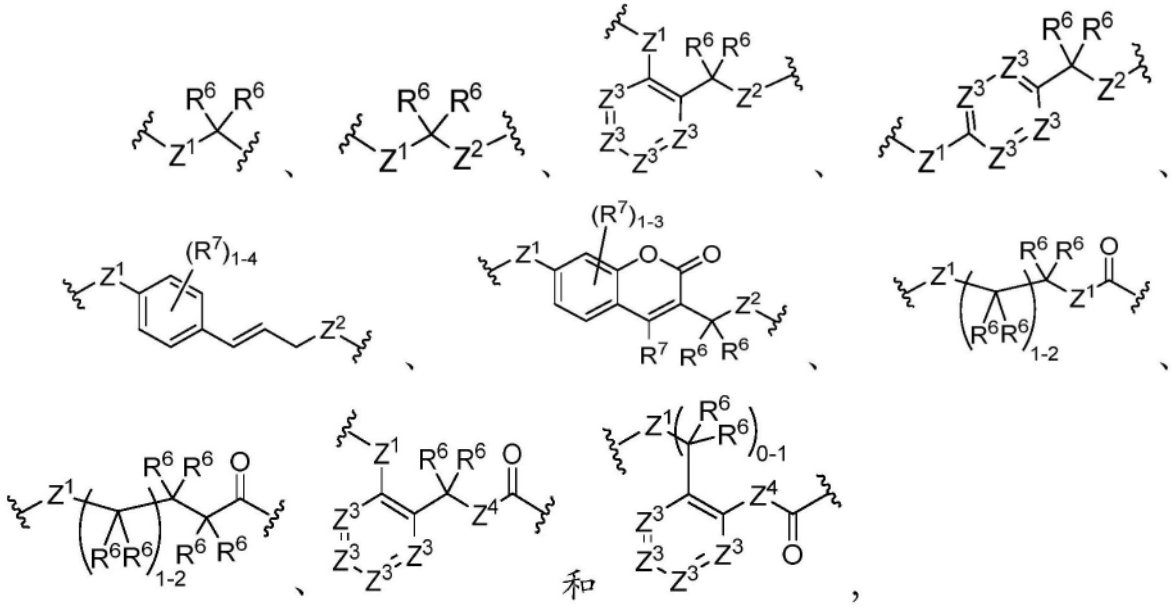
并且其中L的1个亚甲基单元任选地被-M-替代;或者

L是

，其中L的右手侧或左手侧连接到Tx。

8.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中L是任选地被1、2、3或4个选自以下的基团取代的饱和二价C_{1-25}烃链:氘、卤素、-CN、3-6元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-6元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳环以及任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代的C_{1-6}脂族基;其中L的0-4个亚甲基单元独立地被-O-、-OC(O)-、-C(O)O-或-C(O)-替代;并且L的1个亚甲基单元任选被-M-替代。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中-M-选自以下中的一者:



其中每个R^6独立地是氢、氘、C_{1-5}脂族、卤素或-CN;

每个R^7独立地是氢、氘、卤素、-CN、-OR、-NR_2、-NO_2、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳环,或任选地被以下基团取代的C_{1-6}脂族基:-CN、-OR、-NR_2、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族

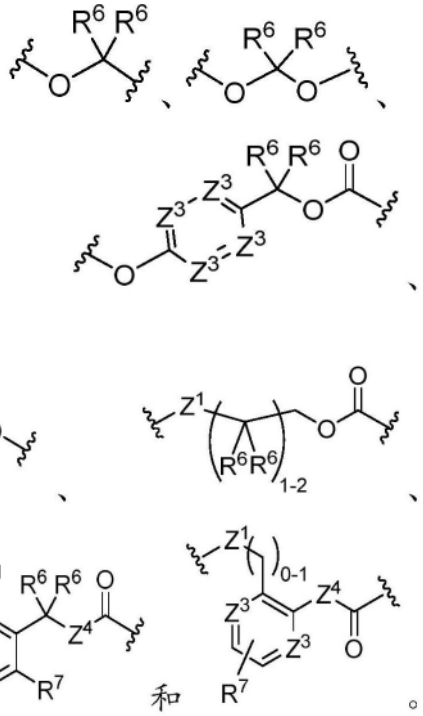
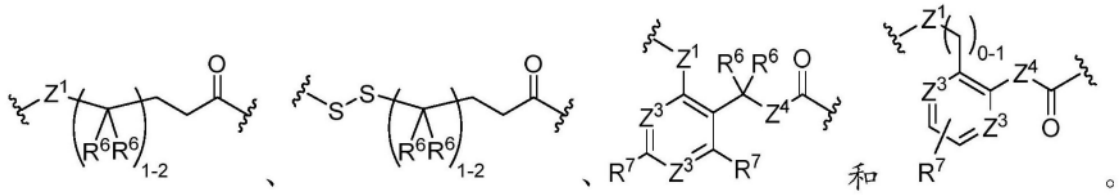
碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环，或C_{1-6}脂族任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代；

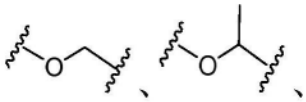
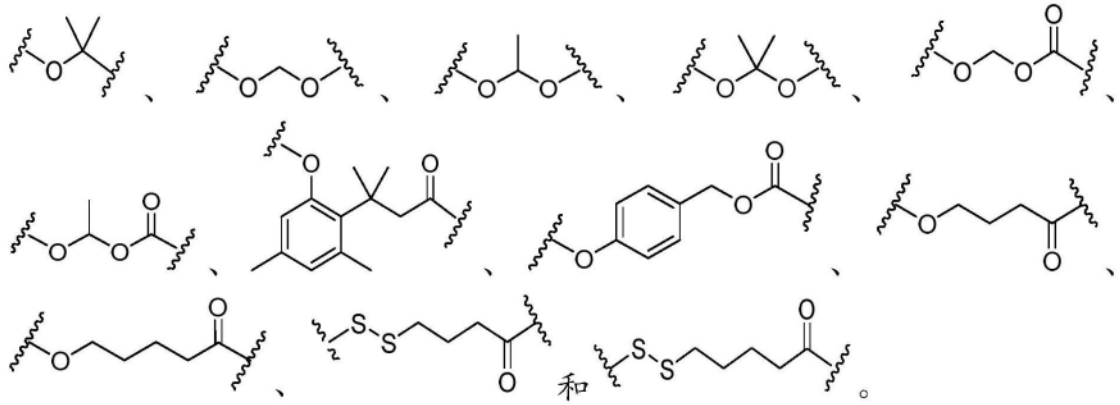
每个Z^1独立地是-O-、-NR-或-S-；

每个Z^2独立地是-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-NRC(O)O-或-OC(O)NR-；

每个Z^3独立地是=N-或=C(R^7)-；并且

每个Z^4独立地是-O-、-NR-、-S-、-C(R^6)$_2$-或共价键。

10.根据权利要求9所述的化合物，其中-M-选自  和 。

11.根据权利要求9或10所述的化合物，其中-M-选自   和 。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物，其中每个R^4独立地是氢、氘、卤素、-CN或任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族；或者连接到相同碳原子的R^4的两个例子与它们所连接的碳原子一起形成3-6元螺环饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-6元螺环饱和杂环。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物，其中每个R^5独立地是氢、氘、卤素、-CN

或任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族;或者连接到相同碳原子的R^5的两个例子与它们所连接的碳原子一起形成3-6元螺环饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-6元螺环饱和杂环。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中每个R^4和R^5独立地是氢或任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代的C_{1-4}烷基。

15.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中

是别孕烷醇酮、孕烷醇酮、孕烯醇酮、加奈索酮、阿法沙龙、3β-二氢孕酮、异孕烷醇酮、表孕烷醇酮或21-羟基别孕烷醇酮。

16.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中

是别孕烷醇酮。

17.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,其中

是非天然存在的(合成的)兴奋性神经甾体。

18.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是表1中的那些化合物中的一者。

19.一种药学上可接受的组合物,其包含根据权利要求1至18中任一项所述的化合物,以及药学上可接受的赋形剂、载体、助剂或媒介物。

20.根据权利要求19所述的药学上可接受的组合物,其还包含另外的治疗剂。

21.根据权利要求19或20所述的药学上可接受的组合物,其中所述组合物被配制用于口服施用。

22.一种治疗或预防其中孕烷神经甾体的水平增加是有益的疾病、病症或疾患,或由孕烷神经甾体缺乏引起的疾病、病症或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的根据权利要求1至18中任一项所述的化合物。

23.一种治疗由$GABA_A$活化不足引起的疾病、病症或疾患的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的根据权利要求1至18中任一项所述的化合物。

24.根据权利要求22或23所述的方法,其中所述疾病、病症或疾患选自产后抑郁、抑郁、重度抑郁症、双相情感障碍、情绪障碍、焦虑、创伤后应激障碍(PTSD)、经前焦虑症(PMDD)、经前期综合征、广泛性焦虑症、季节性情感障碍(SAD)、社交焦虑、记忆丧失、应激耐受性差、尼曼-皮克病C型或相关的神经或身体症状、癫痫、特发性震颤、癫痫样病症、NMDA功能减退、偏头痛、癫痫持续状态、睡眠障碍、脆性X综合征、由5α还原酶抑制剂诱导的抑郁、PCDH19女性儿童癫痫、性功能障碍、帕金森病和阿尔茨海默病。

25.根据权利要求24所述的方法,其中所述疾病、病症或疾患选自产后抑郁、抑郁、重度抑郁症、双相情感障碍、尼曼-皮克病C型、癫痫、特发性震颤、癫痫样病症、NMDA功能减退、癫痫持续状态、超难治性癫痫持续状态(SRSE)、帕金森病和阿尔茨海默病。

26.根据权利要求22或23所述的方法,其中所述疾病、病症或疾患是脆性X综合征或脆性X相关综合征。

27.根据权利要求22或23所述的方法,其中所述疾病、病症或疾患是脆性X相关震颤/共济失调综合征(FXTAS)。

28.根据权利要求22或23所述的方法，其中所述疾病、病症或疾患是癫痫或癫痫性病症。

29.根据权利要求28所述的方法，其中所述癫痫性病症是急性反复性癫痫发作、难治性癫痫发作、癫痫持续状态或癫痫发作或痉挛。

30.根据权利要求28所述的方法，其中所述癫痫病症是选自强直-阵挛性(大发作)癫痫发作、部分(局灶性)癫痫发作、月经性发作、急性反复性癫痫发作、精神运动性(复杂部分性)癫痫发作、失神性(小发作)癫痫发作和肌阵挛性癫痫发作的癫痫发作。

31.根据权利要求22或23所述的方法，其中所述疾病、病症或疾患是脱髓鞘疾病。

32.根据权利要求31所述的方法，其中所述脱髓鞘疾病是多发性硬化、视神经脊髓炎、视神经炎、横贯性脊髓炎、急性播散性脑脊髓炎、肾上腺脑白质营养不良和肾上腺脊髓神经障碍、格林-巴利综合征、抗髓鞘相关糖蛋白外周神经病、夏科-马里-图斯病、进行性炎性神经病、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病或肌萎缩侧索硬化(ALS)。

33.根据权利要求31所述的方法，其中所述脱髓鞘疾病是多发性硬化。

34.根据权利要求33所述的方法，其中所述多发性硬化是复发缓解型多发性硬化或原发性进行性多发性硬化。

35.根据权利要求22或23所述的方法，其中所述疾病、病症或疾患是溶酶体贮积症。

36.根据权利要求35所述的方法，其中所述溶酶体贮积症是法伯氏病、克拉伯病、法布里病、辛德勒病、GM1神经节苷脂沉积症、GM2神经节苷脂沉积症、泰-萨克斯病、桑德霍夫病、戈谢病、溶酶体酸性脂肪酶缺乏症、尼曼-皮克病、脑硫脂病、异染性脑白质营养不良、赫尔勒综合征、施艾氏症、赫尔勒-施艾氏综合征、亨特综合征、圣菲利波综合征、莫基奥综合征、马罗托-拉米综合征、斯莱综合征、透明质酸酶缺乏症、唾液酸贮积症、I细胞病、磷酸转移酶缺乏症、粘脂蛋白1缺乏症、神经元蜡样质脂褐质沉积症、沃尔曼病、α-甘露糖苷贮积症、β-甘露糖苷贮积症、天冬氨酰葡糖胺尿症、岩藻糖苷贮积症、胱氨酸贮积症、致密性成骨不全症、唾液酸贮积病、婴儿游离唾液酸贮积病、庞贝病、达农病、胆固醇酯沉积症或溶酶体病。

37.根据权利要求22或23所述的方法，其中所述疾病、病症或疾患是睡眠障碍。

神经甾体的脂质前药

技术领域

[0001] 本发明涉及前药形式的化合物,特别是促进药剂向淋巴系统转运并随后增强母体药物释放的化合物。本发明还涉及使用此类前药的组合物和方法。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2020年2月5日提交的美国临时专利申请号US 62/970,607; 2020年4月14日提交的美国临时专利申请号US 63/009,533;以及2020年 8月25日提交的美国临时专利申请号US 63/070,064的权益;其中每一个美国临时专利申请的全部内容在此通过引用并入。

背景技术

[0004] 神经甾体是在脑内合成的类固醇,并通过快速的非基因组作用调节神经元兴奋性。术语“神经甾体”最初由法国生理学家Etienne Baulieu创造,现在广泛用于指在脑中合成的类固醇。循环类固醇激素充当合成神经甾体的前体,所述神经甾体在海马和其他脑结构中局部产生。神经甾体水平的不平衡涉及许多疾病、病症和疾患。它们被分类为孕烷神经甾体(例如,别孕烷醇酮和异四氢脱氧皮质酮)和雄甾烷神经甾体(例如,雄甾烷二醇和本胆烷醇酮 (etiocholanone))。神经甾体如别孕烷醇酮是GABA-A受体的正变构调节剂,在不同的动物模型中具有强大的抗癫痫活性。神经甾体增加突触和紧张性抑制。它们是癫痫易感性、焦虑和应激的内源性调节剂。作为阴性GABA-A受体调节剂的硫酸化神经甾体如硫酸孕烯醇酮是记忆增强剂。对脑疾病易感性的性别差异可能是由于人脑特定结构中的神经甾体和两性异形所致。表现出更好的生物利用度和功效的合成神经甾体和增强神经甾体合成的药物在焦虑、癫痫和其他脑部疾病中具有治疗潜力。

[0005] 然而,神经甾体的治疗用途受到选择性递送至身体特定组织如脑的挑战以及口服递送时神经甾体的不期望代谢的阻碍。

[0006] 淋巴系统由分布在整个身体中血管系统附近的血管、淋巴结和淋巴组织的专门网络组成。淋巴系统在免疫反应、体液平衡、营养吸收、脂质稳态和肿瘤转移中起着许多关键作用。由于淋巴系统独特的解剖学和生理学特征,已经提出向淋巴系统和通过淋巴系统的靶向药物递送作为改善药代动力学和药效学特征的手段。

[0007] 淋巴药物转运有可能通过避免首过代谢来提高口服生物利用度,改变全身性药物处置,并提高针对淋巴或淋巴细胞介导的病理如淋巴瘤、白血病、淋巴肿瘤转移、自身免疫性疾病、淋巴驻留感染和移植排斥的功效。为了使药物进入肠淋巴,它们必须首先与肠淋巴脂蛋白缔合,所述肠淋巴脂蛋白响应于脂质吸收而组装于肠吸收细胞(肠上皮细胞)中。与这些脂蛋白的缔合随后促进了药物转运到淋巴中,因为它们的大小妨碍了迅速扩散穿过衬在排出小肠的毛细血管中的血管内皮。相反,这些大的胶体结构进入毛细淋巴管,因为淋巴管内皮比血管内皮更具渗透性。

[0008] 历史上,具有高淋巴转运的药物是高度亲脂性的,以促进与脂蛋白的物理缔合(通常但不仅仅是logD>5,并且在长链甘油三酯中的溶解度>50mg/g)。因此,药物的高度亲脂性

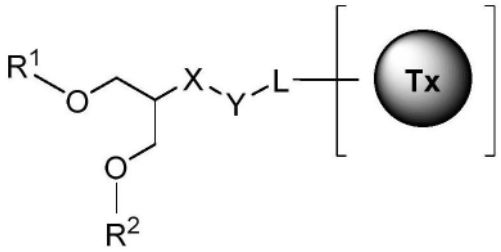
类似物被认为是促进淋巴药物转运的一种方式。然而，母体药物的化学修饰可导致效力降低，并且在许多情况下，亲脂性的显著增加与毒性的增加相关。

[0009] 亲脂性前药形式的化合物提供了暂时增加药物化合物的亲脂性和脂蛋白亲和力的手段，从而增加淋巴靶向。通过淋巴系统转运后，前药被裂解，从而释放母体药物，以便在其靶位点具有活性。

[0010] 因此，需要开发新的脂质-药剂缀合物，其促进药剂稳定转运到肠淋巴中并且容易地恢复为母体剂以便具有活性。本发明解决了该需求并提供了其他相关优点。

发明内容

[0011] 在一方面，本发明提供了式I的化合物：

[0012] 

I

[0013] 或其药学上可接受的盐，其中每个变量如本文所定义。

[0014] 在另一个方面，本发明提供了一种治疗疾病、病症或疾患诸如本文公开的那些疾病、病症或疾患中的一种的方法，其包括向有需要的患者施用有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

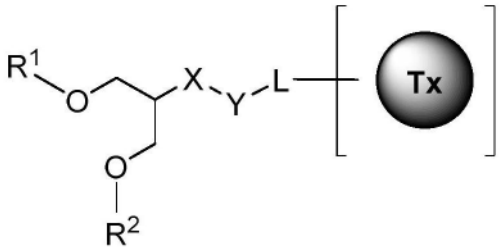
具体实施方式

[0015] 1.本发明的某些方面的一般说明

[0016] 淋巴系统导向前药

[0017] 本发明的化合物及其组合物可用于促进治疗剂向淋巴系统的转运，并随后增强母体药物即治疗剂的释放。

[0018] 在一方面，本发明提供了式I的化合物：

[0019] 

I

[0020] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0021] R^1和R^2各自独立地是氢、酸不稳定基团、脂质或-C(O)R^3；

[0022] 每个R^3独立地是饱和或不饱和的、直链或支链的、任选取代的C_{1-37}烃链；

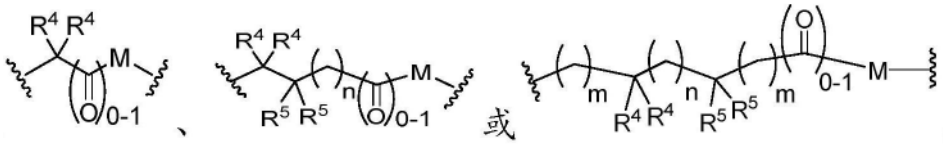
[0023] X是-O-、-NR-、-S-、-O(C_{1-6}脂族)-O-、-O(C_{1-6}脂族)-S-、-O(C_{1-6}脂族)- NR-、-S(C_{1-6}脂族)-O-、-S(C_{1-6}脂族)-S-、-S(C_{1-6}脂族)-NR-、-NR(C_{1-6}脂族)- O-、-NR(C_{1-6}脂族)-S-或-NR

(C_{1-6}脂族)-NR-，其中C_{1-6}脂族基的0-2个亚甲基单元独立地且任选地被-O-、-NR-或-S-替代并且C_{1-6}脂族基独立地且任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代；

[0024] 每个R独立地是氢或任选取代的选自以下的基团：C_{1-6}脂族、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；

[0025] Y不存在或者是-C(O)-、-C(NR)-或-C(S)-；

[0026] L是共价键或饱和或不饱和的、直链或支链的、任选取代的二价C_{1-30}烃链，其中L的0-8个亚甲基单元独立地被-Cy-、-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(S)-、-$NRS(O)_2$-、-$S(O)_2NR$-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-或氨基酸替代；并且其中L的1个亚甲基单元任选地被-M-取代；或

[0027] L是  其中L的右手侧或左手侧连接到 ；

[0028] 每个-Cy-独立地是具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-6元二价饱和、部分不饱和或芳环；

[0029] 每个R^4和R^5独立地是氢、氘、卤素、-CN、-OR、-NR_2、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环，或任选地被以下基团取代的 C_{1-6}脂族基：-CN、-OR、-NR_2、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4- 8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10 元双环杂芳环，或C_{1-6}脂族任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代；或者

[0030] 连接到相同碳原子的R^4或R^5的两个例子与它们所连接的碳原子一起形成3-6元螺环饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-6元螺环饱和杂环；

[0031] -M-是自降解基团；

[0032] n是0-18；

[0033] 每个m独立地是0-6；并且

[0034]  是选自天然存在或非天然存在的神经甾体或其类似物或前药的治疗剂。

[0035] 在一方面，本发明提供了一种治疗有需要的患者的疾病、病症或疾患的方法，其包括向患者施用有效量的公开的脂质前药，诸如式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0036] 应当理解，所公开的脂质前药可以以药学上可接受的盐的形式存在。因此，提及“脂质前药”也是“脂质前药或其药学上可接受的盐”的公开内容。因此，此类脂质前药或其

药学上可接受的盐可用于药物组合物和使用方法，诸如本文公开的那些。

[0037] 将药物导入淋巴转运系统的一种方法是采用参与控制饮食脂质的吸收、转运(包括被动转运)和代谢的内源性途径的前药。在一个方面，本发明提供了一种脂质前药，其包含与包含两种脂肪酸或其它脂质的基于甘油的部分缀合的神经甾体，例如孕烷神经甾体。不希望受到理论的束缚，据信此类前药模拟膳食甘油三酯，从而其参与GI道中甘油三酯的加工和代谢。

[0038] 膳食脂质，包括甘油三酯，遵循特定的代谢途径进入淋巴(并最终进入体循环)，这与其他营养物诸如蛋白质和碳水化合物完全不同。摄入后，膳食甘油三酯被管腔中的脂肪酶水解，以每分子甘油三酯释放出一个甘油单酯和两个脂肪酸。甘油单酯和两个脂肪酸随后被肠上皮细胞吸收，并再次酯化为甘油三酯。

[0039] 重新合成的甘油三酯被组装成肠脂蛋白，主要是乳糜微粒。形成后，乳糜微粒从肠上皮细胞中胞吐出来，并且随后优先进入肠淋巴管。一旦进入淋巴系统，含有包装的甘油三酯的乳糜微粒通过一系列毛细血管、淋巴结和导管排出，以在左锁骨下静脉和颈内静脉的连接处加入体循环。进入血液循环后，乳糜微粒中的甘油三酯优先并有效地被具有高表达水平的脂蛋白脂肪酶的组织如脂肪组织、肝脏和潜在的某些类型的肿瘤组织摄取。

[0040] 预期脂质前药的行为类似于天然甘油三酯，并且被转运到淋巴系统并通过淋巴系统到达体循环，而不与肝脏相互作用。在一些实施方案中，在前药已经到达体循环后或到达靶组织后，脂质前药被裂解，从而释放神经甾体如孕烷神经甾体。在一些实施方案中，脂质前药通过破坏将神经甾体连接到甘油衍生的基团的自降解接头或通过接头的酶促裂解来释放神经甾体如孕烷神经甾体。以这种方式，可以操纵母体神经甾体的药代动力学和药效学特征，以增强对淋巴和淋巴组织的接近，从而通过避免首过代谢(和潜在的肠内流出)来提高口服生物利用度。因此，在一些实施方案中，与母体神经甾体相比，所公开的脂质前药具有改善的口服生物利用度、降低的首过代谢、降低的肝毒性或改善的其他药代动力学性质。在一些实施方案中，所公开的脂质前药增加了对淋巴、淋巴结和淋巴组织内的位点以及对高脂质利用和脂蛋白脂肪酶表达的位点如脂肪组织、肝脏和一些肿瘤的药物靶向性(与母体治疗剂相比)。在一些实施方案中，所公开的脂质前药被递送至中枢神经系统(CNS)或经由淋巴系统穿过血脑屏障(BBB)。

[0041] 在某些方面，本发明提供了调节神经甾体如孕烷神经甾体的递送、分布或其他性质的方法。在一个方面，本发明提供了将神经甾体递送至有需要的患者的体循环的方法，其中所述神经甾体部分、基本上或完全绕过患者的首过肝代谢，所述方法包括向患者施用所公开的神经甾体的脂质前药的步骤。在另一个方面，本发明提供了一种修饰神经甾体以在施用神经甾体后部分、基本上或完全绕过患者的首过肝代谢的方法，其包括制备所公开的神经甾体的脂质前药的步骤。在一些实施方案中，口服施用脂质前药。在一些实施方案中，制备脂质前药包括将神经甾体共价缀合至包含两种脂肪酸或其他脂质的基于甘油的支架的步骤，从而提供脂质前药。

[0042] 在另一方面，本发明提供了一种改善神经甾体的口服生物利用度、增强神经甾体的肠道吸收、或降低神经甾体在肠道中的代谢、分解或流出的方法，其包括制备所公开的神经甾体的脂质前药的步骤。

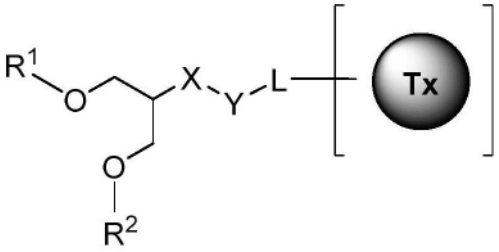
[0043] 在另一方面，本发明提供了一种修饰，例如改善神经甾体向靶组织的递送的方法，

其包括制备所公开的神经甾体的脂质前药的步骤。在一些实施方案中，靶组织是淋巴、淋巴结(诸如肠系膜淋巴结)、脂肪组织、肝脏或肿瘤，诸如淋巴结转移部位。在一些实施方案中，靶组织是脑或CNS。

[0044] 在经由体循环转运后容易转化为母体治疗剂的脂质前药在胃肠(GI)道中具有降低的游离药物浓度，这可以在减少胃肠刺激或毒性和/或增加药物在肠胆汁盐胶束中的溶解度方面提供益处(由于与内源性甘油单酯的相似性)。在某些实施方案中，所公开的脂质前药还可以具有增加的被动膜渗透性(由于与母体治疗剂相比具有更大的亲脂性)。在一些实施方案中，脂质前药在包含单独的脂质或脂质与表面活性剂和/或助溶剂的混合物的脂质制剂或媒介物中具有更大的溶解度，从而允许将亲脂性制剂用于其他高度亲水的治疗剂。

[0045] 神经甾体的脂质前药

[0046] 在一方面，本发明提供了式I的化合物：

[0047] 

I

[0048] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0049] R^1和R^2各自独立地是氢、酸不稳定基团、脂质或-C(O)R^3；

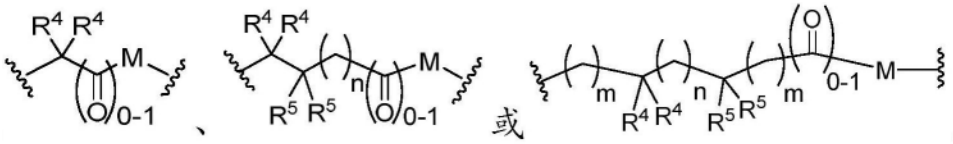
[0050] 每个R^3独立地是饱和或不饱和的、直链或支链的、任选取代的C_{1-37}烃链；

[0051] X是-O-、-NR-、-S-、-O(C_{1-6}脂族)-O-、-O(C_{1-6}脂族)-S-、-O(C_{1-6}脂族)- NR-、-S(C_{1-6}脂族)-O-、-S(C_{1-6}脂族)-S-、-S(C_{1-6}脂族)-NR-、-NR(C_{1-6}脂族)- O-、-NR(C_{1-6}脂族)-S-或-NR(C_{1-6}脂族)-NR-，其中C_{1-6}脂族基的0-2个亚甲基单元独立地且任选地被-O-、-NR-或-S-替代并且C_{1-6}脂族基独立地且任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代；

[0052] 每个R独立地是氢或任选取代的选自以下的基团：C_{1-6}脂族、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；

[0053] Y不存在或者是-C(O)-、-C(NR)-或-C(S)-；

[0054] L是共价键或饱和或不饱和的、直链或支链的、任选取代的二价C_{1-30}烃链，其中L的0-8个亚甲基单元独立地被-Cy-、-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-S$(O)_2$-、-C(S)-、-NRS$(O)_2$-、-S$(O)_2$NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-或氨基酸替代；并且其中L的1个亚甲基单元任选地被-M-取代；或

[0055] L是 

，其中L

的右手侧或左手侧连接到;

[0056] 每个-Cy-独立地是具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-6元二价饱和、部分不饱和或芳环;

[0057] 每个R^4和R^5独立地是氢、氘、卤素、-CN、-OR、-NR_2、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环,或任选地被以下基团取代的 C_{1-6}脂族基:-CN、-OR、-NR_2、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4- 8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10 元双环杂芳环,或C_{1-6}脂族任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代;或者

[0058] 连接到相同碳原子的R^4或R^5的两个例子与它们所连接的碳原子一起形成3-6元螺环饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3-6元螺环饱和杂环;

[0059] -M-是自降解基团;

[0060] n是0-18;

[0061] 每个m独立地是0-6;并且

[0062] 是选自天然存在或非天然存在的神经甾体或其类似物或前药的治疗剂。

[0063] 如上文定义和本文所述,R^1和R^2各自独立地是氢、酸不稳定基团、脂质如脂肪酸或-C(O)R^3。

[0064] 在一些实施方案中,R^1是氢。在一些实施方案中,R^1是酸不稳定基团。在一些实施方案中,R^1是脂质。在一些实施方案中,R^1是脂肪酸。在一些实施方案中,R^1是-C(O)R^3。在一些实施方案中,R^1选自下表1中描述的那些。

[0065] 在一些实施方案中,R^2是氢。在一些实施方案中,R^2是酸不稳定基团。在一些实施方案中,R^2是脂质。在一些实施方案中,R^2是脂肪酸。在一些实施方案中,R^2是-C(O)R^3。在一些实施方案中,R^2选自下表1中描述的那些。

[0066] 在一些实施方案中,R^1和R^2中的每一个独立地是脂肪酸、磷脂 (phosphatide)、磷脂(phospholipid)或其类似物,诸如下面详细描述的那些。在一些实施方案中,每种脂肪酸独立地是饱和或不饱和的中链或长链脂肪酸。在一些实施方案中,每种脂肪酸独立地具有偶数个碳原子。在一些实施方案中,每种脂肪酸独立地具有奇数个碳原子。在一些实施方案中,每种脂肪酸独立地具有C_2-C_{40}链。在一些实施方案中,每种脂肪酸独立地具有C_6-C_{20}、C_8-C_{20}、C_{10}-C_{20}、C_{10}-C_{18}、C_{12}-C_{18}、C_{14}-C_{18}、C_{16}-C_{18}、C_{10}-C_{16}、C_4-C_{10}或C_6- C_{10}链。在一些实施方案中,每种脂肪酸独立地是直链C_6-C_{20}脂肪酸。在一些实施方案中,每种脂肪酸独立地是直链C_{12}-C_{18}脂肪酸。在一些实施方案中,每种脂肪酸独立地是直链饱和C_6-C_{10}脂肪酸。在一些实施方案中,每种脂肪酸独立地选自油酸、棕榈酸、辛酸、庚酸、壬酸、EPA或DHA。在一些实施方案中,每种脂肪酸是油酸。在一些实施方案中,每种脂肪酸是庚酸。在一些实施方案中,每种

脂肪酸是辛酸。在一些实施方案中，每种脂肪酸是壬酸。

[0067] 在一些实施方案中，R^1和R^2各自独立地选自酸不稳定基团，诸如叔丁氧基羰基(Boc)、氨基酸、PEG基团、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-CH_2OR、-C(NR)R 或-P(O)$_2$OR。

[0068] 为了清楚起见，应当理解，当R^1或R^2被定义为脂肪酸时，R^1或R^2是脂肪酸的酰基残基。因此，例如，当R^1被定义为棕榈酸时，R^1是棕榈酸的酰基部分，即-C(O)$C_{15}H_{31}$。

[0069] 如上所定义和本文所述，每个R^3独立地是饱和或不饱和的、直链或支链的、任选取代的C_{1-37}烃链。

[0070] 在一些实施方案中，R^3是饱和的、直链的、任选取代的C_{1-37}烃链。在一些实施方案中，R^3是不饱和的、直链的、任选取代的C_{1-37}烃链。在一些实施方案中，R^3是饱和的、支链的、任选取代的C_{1-37}烃链。在一些实施方案中，R^3是不饱和的、支链的、任选取代的C_{1-37}烃链。在一些实施方案中，R^3是饱和的、直链的、任选取代的C_{1-20}烃链。在一些实施方案中，R^3是不饱和的、直链的、任选取代的C_{1-20}烃链。在一些实施方案中，R^3是饱和的、支链的、任选取代的C_{1-20}烃链。在一些实施方案中，R^3是不饱和的、支链的、任选取代的C_{1-20}烃链。在一些实施方案中，R^3选自下表1中描述的那些。

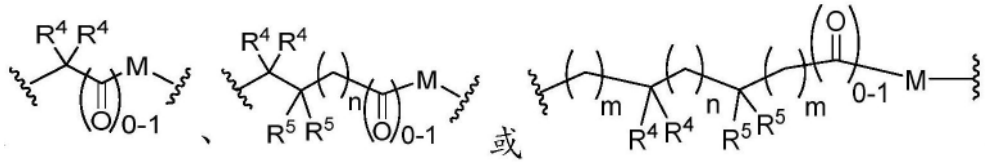
[0071] 如上所定义和本文所述，X是-O-、-NR-、-S-、-O(C_{1-6}脂族)-O-、-O(C_{1-6}脂族)-S-、-O(C_{1-6}脂族)-NR-、-S(C_{1-6}脂族)-O-、-S(C_{1-6}脂族)-S-、-S(C_{1-6}脂族)-NR-、-NR(C_{1-6}脂族)-O-、-NR(C_{1-6}脂族)-S-或-NR(C_{1-6}脂族)-NR-，其中C_{1-6}脂族基的0-2个亚甲基单元独立地且任选地被-O-、-NR-或-S-替代并且C_{1-6}脂族基独立地且任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代。

[0072] 在一些实施方案中，X是-O-。在一些实施方案中，X是-NR-。在一些实施方案中，X是-S-。在一些实施方案中，X是-O(C_{1-6}脂族)-O-。在一些实施方案中，X是-O(C_{1-6}脂族)-S-。在一些实施方案中，X是-O(C_{1-6}脂族)-NR-。在一些实施方案中，X是-S(C_{1-6}脂族)-O-。在一些实施方案中，X是-S(C_{1-6}脂族)-S-。在一些实施方案中，X是-S(C_{1-6}脂族)-NR-。在一些实施方案中，X 是-NR(C_{1-6}脂族)-O-。在一些实施方案中，X是-NR(C_{1-6}脂族)-S-。在一些实施方案中，X是-NR(C_{1-6}脂族)-NR-。在任一个前述实施方案中，二价C_{1-6}脂族基的0-2个亚甲基单元独立且任选被-O-、-NR-或-S-替代，并且二价C_{1-6}脂族基独立且任选被1、2或3个氘或卤素原子取代。在一些实施方案中，X选自下表1中描述的那些。

[0073] 如上所定义和本文所述，Y不存在或者是-C(O)-、-C(NR)-或-C(S)-。

[0074] 在一些实施方案中，Y不存在。在一些实施方案中，Y是-C(O)-。在一些实施方案中，Y是-C(NR)-。在一些实施方案中，Y是-C(S)-。在一些实施方案中，Y选自下表1中描述的那些。

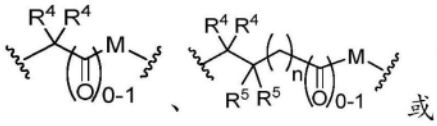
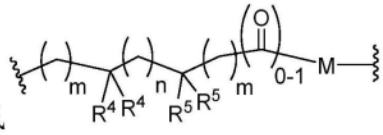
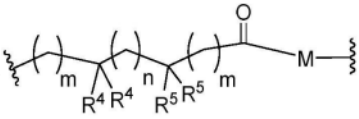
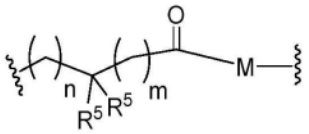
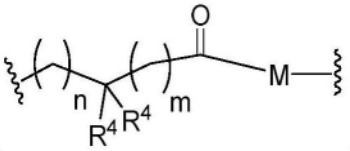
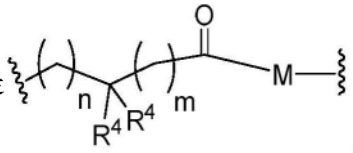
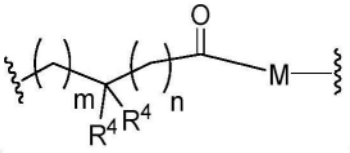
[0075] 如上文所定义和本文所述，L是共价键或饱和或不饱和的、直链或支链的、任选取代的二价C_{1-30}烃链，其中L的0-8个亚甲基单元独立地被-Cy-、-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-C(S)-、-NRS(O)$_2$-、-S(O)$_2$NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-或氨基酸替代；并且其中L的1个亚甲基单元任选地被-M-替代；或者L是

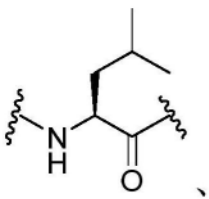
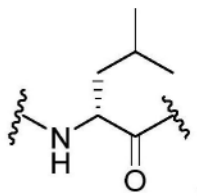


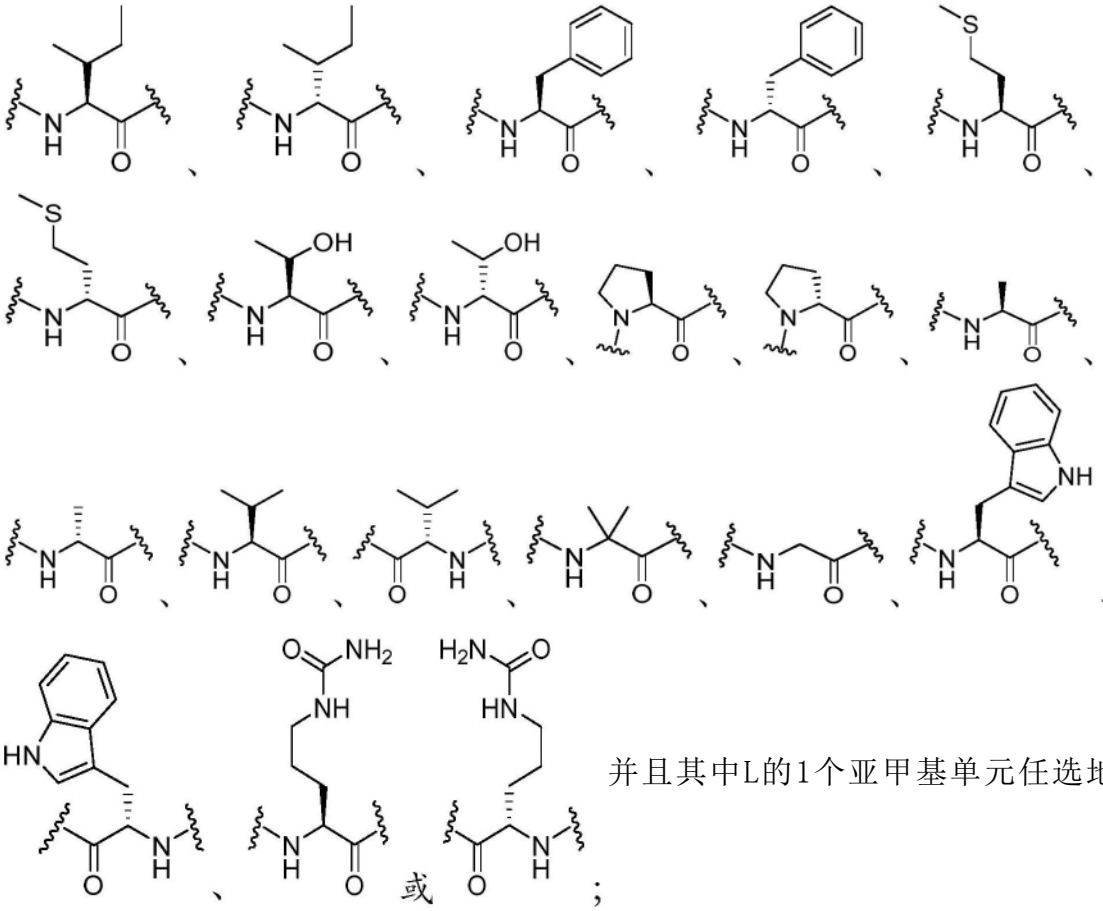
其中L的右手侧或

，

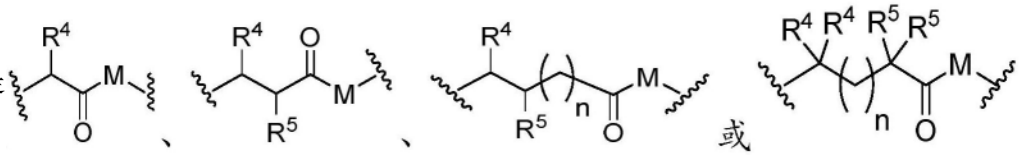
左手侧连接到。

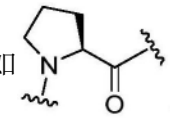
[0076] 在一些实施方案中，L是共价键。在一些实施方案中，L是饱和或不饱和的、直链或支链的、任选取代的二价C_{1-30}（例如，C_{3-30}、C_{5-30}、C_{7-30}、C_{3-25}、C_{5-25}、C_{7-25}、C_{3-20}、C_{5-20}或C_{7-20}等）烃链，其中L的0-8个（即0、1、2、3、4、5、6、7或8个）亚甲基单元独立地被-Cy-、-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(S)-、-NRS$(O)_2$-、-$S(O)_2$NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-或氨基酸替代；并且其中L的1个亚甲基单元任选地被-M-替代。在一些实施方案中，L是、或，其中L的右手侧或左手侧连接到。在一些实施方案中，L是，其中L的右手侧或左手侧连接到。在一些实施方案中，L是，其中L的右手侧或左手侧连接到。在一些实施方案中，L是，其中L的右手侧或左手侧连接到。在一些实施方案中，L是，其中L的右手侧或左手侧连接到。在一些实施方案中，L是，其中L的右手侧或左手侧连接到。

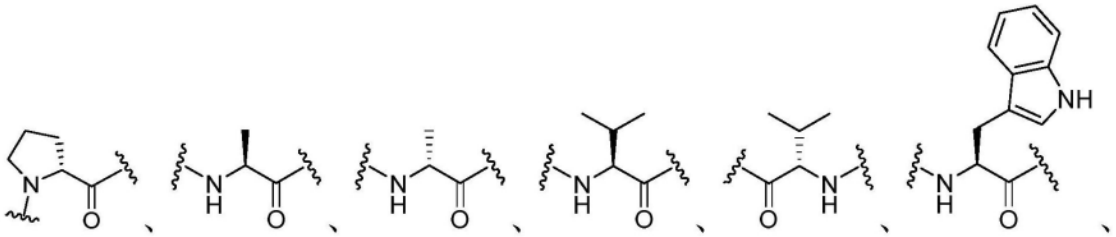
[0077] 在一些实施方案中，L是共价键或饱和或不饱和的、直链或支链的、任选取代的二价C_{1-30}（例如，C_{3-30}、C_{5-30}、C_{7-30}、C_{3-25}、C_{5-25}、C_{7-25}、C_{3-20}、C_{5-20}或C_{7-20}等）烃链，其中L的0-8个（即0、1、2、3、4、5、6、7或8个）亚甲基单元独立地被-Cy-、-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(S)-、-NRS$(O)_2$-、-$S(O)_2$NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-或氨基酸替代，所述氨基酸选自、、

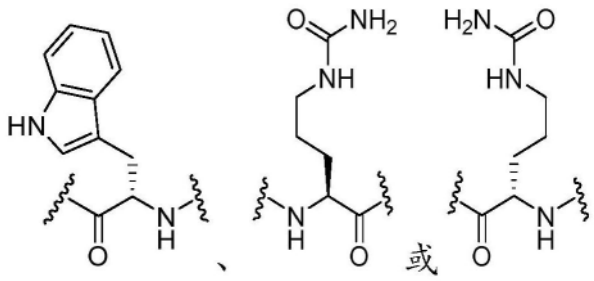
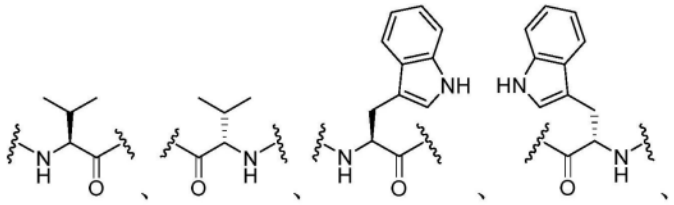


并且其中L的1个亚甲基单元任选地被-M-替代;或者

[0078] L是其中L的右手侧或左手侧连接到Tx。

[0079] 在一些实施方案中,L是饱和或不饱和的、直链或支链的、任选取代的二价C_{1-20}(例如,C_{3-20}、C_{5-20}或C_{7-20}等)烃链,其中L的0-8个(即0、1、2、3、4、5、6、7或8个)亚甲基单元独立地被-Cy-、-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-C(S)-、-NRS(O)$_2$-、-S(O)$_2$NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRC(O)O-或天然存在的氨基酸如、



[0080]  替代;并且其中L的1个亚甲基单元任选地被-M-替代。在一些实施方案中,L是共价键或二价、饱和或不饱和的、直链或支链C_{1-16}、C_{1-12}、C_{1-10}或C_{6-16}烃链,其中L的0-6、0-4、0-3或0-1 个亚甲基单元独立地被-Cy-、-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、 -S(O)-、-S(O)$_2$-、-C(S)-、-NRS(O)$_2$-、-S(O)$_2$NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、- OC(O)NR-、-NRC(O)O-、 替代;并且L的1个亚甲基单元任选被-M-替代。在一些实施方案中,L是二价饱和的直链C_{1-20}、C_{1-16}、C_{1-12}、C_{1-10}或C_{1-6}烃链,其中L的0-6、0-4、0-3或0-1个亚甲基单元独立地被-Cy-、-O-、-NR-、-S-、 -OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NRS(O)$_2$-、-S(O)$_2$NR-、-NRC(O)-、 -C(O)NR-、-OC(O)NR-或-NRC(O)O-替代;并且L的1个亚甲基单元任选被 -M-替代。在一些实施方案中,L是二价饱和的直链C_{1-20}、C_{1-16}、C_{1-12}、C_{1-10}或C_{1-6}烃链,其中L的0-6、0-4、0-3或0-1个亚甲基单元独立地被-O-、- NR-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-或-C(S)-替代;并且L 的1个亚甲基单元任选被-M-替代。

[0081] 在一些实施方案中,L是二价饱和C_{1-30}、C_{1-25}、C_{1-20}、C_{3-20}、C_{5-20}或C_{7-20}烃链,其任选地被1、2、3或4个R^4基团取代,其中L的0-4个亚甲基单元独立地被-O-、-OC(O)-、-C(O)O-或-C(O)-替代;并且L的1个亚甲基单元任选被-M-替代。

[0082] 在一些实施方案中,L是二价饱和C_{3-30}、C_{3-25}、C_{3-20}、C_{3-15}、C_{5-10}、C_{5-15}或C_{7-15}烃链,其任选地被1、2、3或4个R^4基团取代,其中L的0-4个亚甲基单元独立地被-O-、-OC(O)-、-C(O)O-或-C(O)-替代;并且L的1个亚甲基单元任选被-M-替代。

[0083] 在一些实施方案中,L是二价饱和C_{3-30}、C_{3-25}、C_{3-20}、C_{3-15}、C_{5-10}、C_{5-15}或C_{7-15}烃链,其任选地被1、2、3或4个R^4基团取代,其中L的1-2个亚甲基单元独立地被-O-、-OC(O)-、-C(O)O-或-C(O)-替代;并且L的1个亚甲基单元任选被-M-替代。

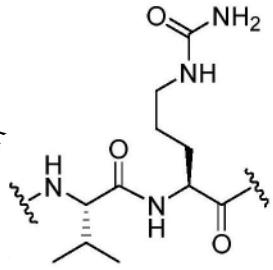
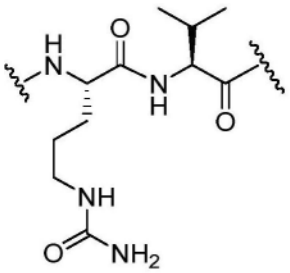
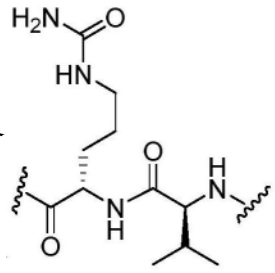
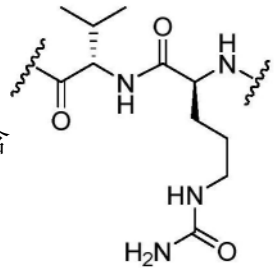
[0084] 在一些实施方案中,L是二价饱和C_{3-30}、C_{3-25}、C_{3-20}、C_{3-15}、C_{5-10}、C_{5-15}或C_{7-15}烃链,其任选地被1、2、3或4个选自氘、卤素、-CN或C_{1-6}脂族基的基团取代,所述脂族基任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代;其中L的0-4个亚甲基单元独立地被-O-、-OC(O)-、-C(O)O-或-C(O)-替代;并且L的1个亚甲基单元任选被-M-替代。

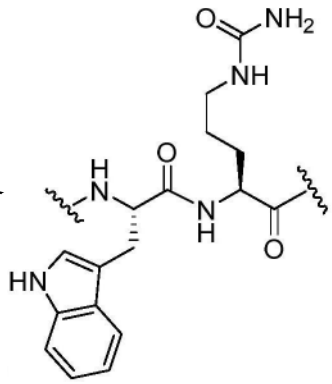
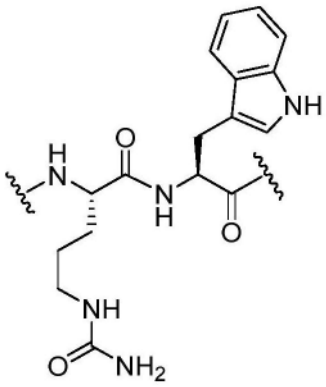
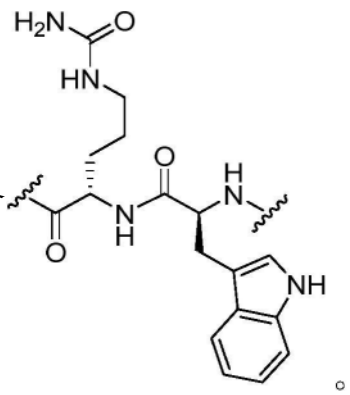
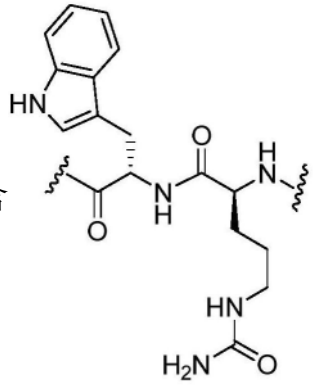
[0085] 在一些实施方案中,L是二价饱和C_{3-30}、C_{3-25}、C_{3-20}、C_{3-15}、C_{5-10}、C_{5-15}或C_{7-15}烃链,其任选地被1、2、3或4个选自氘、卤素、-CN或C_{1-6}脂族基的基团取代,所述脂族基任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代;其中L的1-2个亚甲基单元独立地被-O-、-OC(O)-、-C(O)O-或-C(O)-替代;并且L的1个亚甲基单元任选被-M-替代。

[0086] 在一些实施方案中,L是二价饱和C_{1-25} C_{5-25}、C_{7-25}或C_{1-20}烃链,其任选地被1、2、3或4个选自以下的基团取代:氘、卤素、-CN、3-6元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4- 6元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代的C_{1-6}脂族基;其中L的0-4个亚甲基单元独立地被-O-、-OC(O)-、-C(O)O- 或-C(O)-替代;并且L的1个亚甲基单元任选地被-M-替代。

[0087] 在一些实施方案中,L包含$(-OCH_2CH_2-)_{1-8}$(即1-8个聚乙二醇(PEG)单元)。在一些实施方案中,L包含1、2、3、4、5、6、7或8个PEG单元。

[0088] 在一些实施方案中,L的0-6个单元独立地被-O-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、 -C(O)-或-C(S)-替代;并且L的1个亚甲基单元任选地被-M-替代。

[0089] 在一些实施方案中,L包含。在一些实施方案中,L包含。在一些实施方案中,L包含。在一些实施方案中,L包含。

[0090] 在一些实施方案中,L包含  在一些实施方案中,L 包含  在一些实施方案中,L包含  在一些实施方案中,L包含  在一些实施方案中,L的1 个亚甲基单元被-M-替代。

[0091] 在一些实施方案中,L的1、2、3或4个可用氢原子被R^4基团替代,即 L任选地被1、2、3或4个R^4基团取代。

[0092] 在一些实施方案中,L的亚甲基单元被氨基酸替代。氨基酸可以是天然存在的或非天然存在的。在一些实施方案中,氨基酸选自非极性或支链氨基酸(BCAA)。在一些实施方案中,氨基酸选自缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、丙氨酸、脯氨酸、甘氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、组氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸苏氨酸、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、半胱氨酸、硒代半胱氨酸或酪氨酸。在一些实施方案中,氨基酸是 L-氨基酸。在一些实施方案中,氨基酸是D-氨基酸。

[0093] 在一些实施方案中,L选自下表1中描述的那些。

[0094] 如上所定义和本文所述,每个-Cy-独立地是具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-6元二价饱和、部分不饱和或芳环。

[0095] 在一些实施方案中,-Cy-是具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-6元二价饱和环。在一些实施方案中,-Cy-是具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子

的任选取代的5元二价饱和、部分不饱和或芳环。在一些实施方案中，-Cy-是具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的6元二价饱和、部分不饱和或芳环。在一些实施方案中，-Cy- 选自下表1中描述的那些。

[0096] 如上所定义和本文所述，每个R^4和R^5独立地是氢、氘、卤素、-CN、- OR、-NR_2、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环，或任选地被以下基团取代的C_{1-6}脂族基：-CN、-OR、-NR_2、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环，或C_{1-6}脂族任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代；或者连接到相同碳原子的R^4或R^5的两个例子与它们所连接的碳原子一起形成3-6元螺环饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-6元螺环饱和杂环。

[0097] 在一些实施方案中，R^4是氢。在一些实施方案中，R^4是氘。在一些实施方案中，R^4是卤素。在一些实施方案中，R^4是-CN。在一些实施方案中，R^4是-OR。在一些实施方案中，R^4是-NR_2。在一些实施方案中，R^4是-SR。在一些实施方案中，R^4是3-8元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施方案中，R^4是苯基。在一些实施方案中，R^4是8-10元双环芳族碳环。在一些实施方案中，R^4是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施方案中，R^4是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环。在一些实施方案中，R^4是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。在一些实施方案中，R^4是任选地被以下取代的C_{1-6}脂族基：-CN、-OR、-NR_2、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。在一些实施方案中，R^4是任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施方案中，连接到相同碳原子的R^4的两个例子与它们所连接的碳原子一起形成 3-6元螺环饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-6 元螺环饱和杂环。

[0098] 在一些实施方案中，每个R^4独立地是氢、氘、卤素、-CN或任选地被1、 2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族；或者连接到相同碳原子的 R^4的两个例子与它们所连接的碳原子一起形成3-6元螺环饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-6元螺环饱和杂环。

[0099] 在一些实施方案中，R^4的至少一个例子不是氢。

[0100] 在一些实施方案中，R^4是任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族。在一些实施方案中，R^4是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}烷基。在一些实施方案中，R^4是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的甲基。在一些实施方案中，R^4是乙基。在一些实施方案中， R^4是正丙基。在一些实施方案中，R^4是异丙基。在一些实施方案中，R^4是正丁基。在一些实施方案中，R^4是异丁基。在一些实施方案中，R^4是叔丁基。在一些实施方案中，R^4选自下表1中描述的那些。

[0101] 在一些实施方案中，R^5是氢。在一些实施方案中，R^5是氘。在一些实施方案中，R^5是卤素。在一些实施方案中，R^5是-CN。在一些实施方案中，R^5是-OR。在一些实施方案中，R^5是-NR_2。在一些实施方案中，R^5是-SR。在一些实施方案中，R^5是3-8元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施方案中，R^5是苯基。在一些实施方案中，R^5是8-10元双环芳族碳环。在一些实施方案中，R^5是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施方案中，R^5是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环。在一些实施方案中，R^5是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。在一些实施方案中，R^5是任选地被以下取代的C_{1-6}脂族基：-CN、-OR、-NR_2、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。在一些实施方案中，R^5是任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施方案中，连接到相同碳原子的R^5的两个例子与它们所连接的碳原子一起形成 3-6元螺环饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-6 元螺环饱和杂环。

[0102] 在一些实施方案中，每个R^5独立地是氢、氘、卤素、-CN或任选地被1、 2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族；或者连接到相同碳原子的 R^5的两个例子与它们所连接的碳原子一起形成3-6元螺环饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-6元螺环饱和杂环。

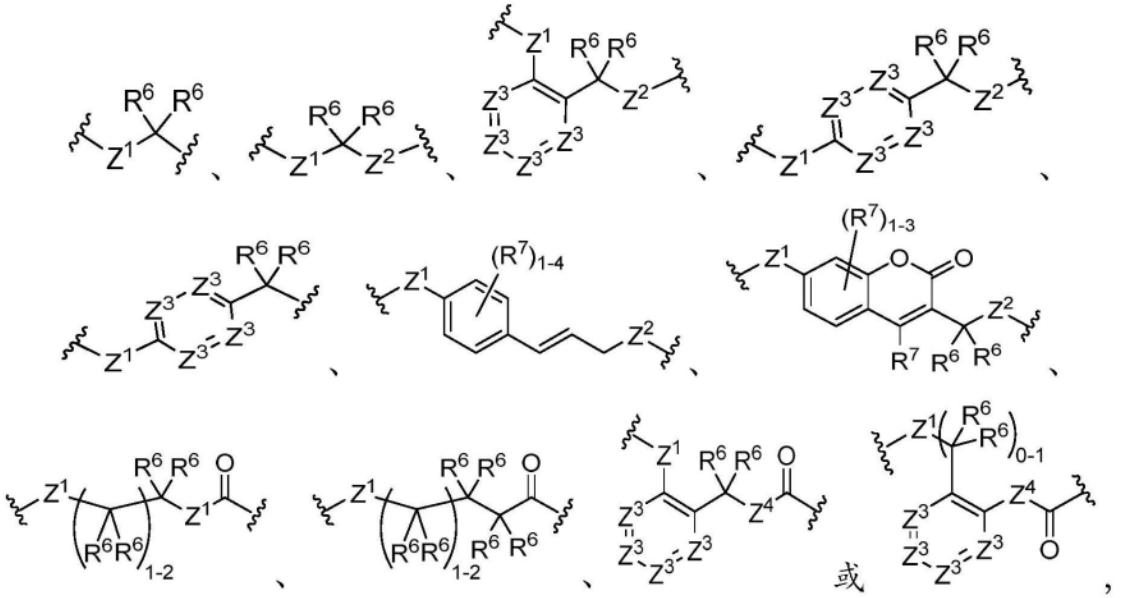
[0103] 在一些实施方案中，R^5的至少一个例子不是氢。

[0104] 在一些实施方案中，R^5是任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族。在一些实施方案中，R^5是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的甲基。在一些实施方案中，R^5是乙基。在一些实施方案中，R^5是正丙基。在一些实施方案中，R^5是异丙基。在一些实施方案中，R^5是正丁基。在一些实施方案中，R^5是异丁基。在一些实施方案中，R^5是叔丁基。在一些实施方案中，R^5选自下表1中描述的那些。

[0105] 如上所定义和本文所述，-M-是自降解基团。

[0106] 在一些实施方案中，-M-是缩醛、邻苄醇、对苄醇、苯乙烯基、香豆素或经由环化反应自降解的基团。在一些实施方案中，-M-选自二硫化物、腙、缩醛自降解基团、羧基缩醛自降解基团、羧基(甲基缩醛)自降解基团、对羟基苄基羰基自降解基团、翻转酯自降解基团、三甲基锁或2-羟基苯基氨基甲酸酯(2-HPC)自降解基团。在一些实施方案中，-M-是缩醛。在一些实施方案中，-M-是羧基缩醛。在一些实施方案中，-M-是羧基(甲基缩醛)。在一些实施方案中，-M-是缩醛自降解基团。在一些实施方案中，-M-是羧基缩醛自降解基团。在一些实施方案中，-M-是羧基(甲基缩醛)自降解基团。

[0107] 在一些实施方案中，-M-是：

[0108] 

[0109] 其中每个R^6独立地选自氢、氘、C_{1-10}脂族、卤素或-CN；

[0110] 每个R^7独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OR、-NR_2、-NO_2、-SR、3-8 元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1- 4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环，或任选地被以下基团取代的C_{1-6}脂族基：-CN、-OR、-NR_2、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8- 10元双环杂芳环，或C_{1-6}脂族任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代；

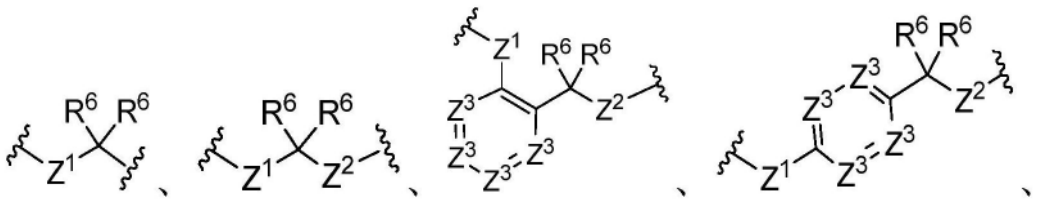
[0111] 每个Z^1独立地选自-O-、-NR-或-S-；

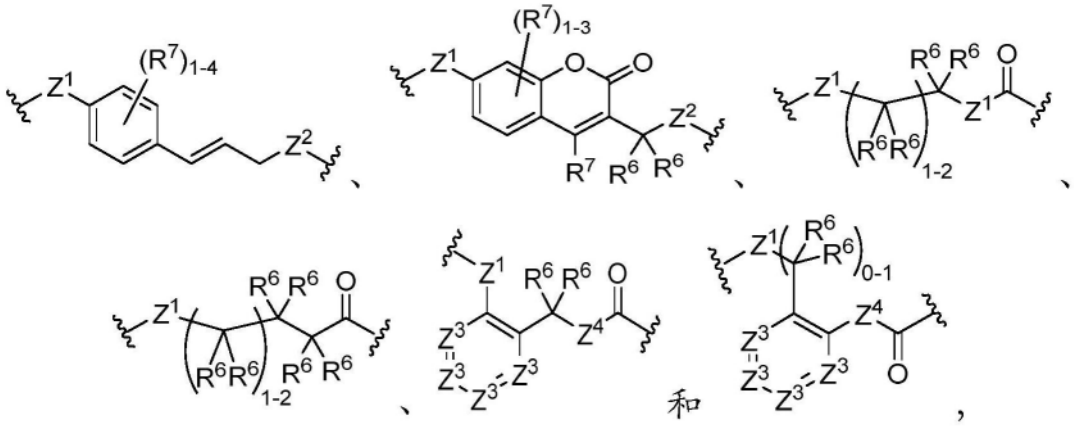
[0112] 每个Z^2独立地选自-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-NRC(O)O-或-OC(O)NR-；

[0113] 每个Z^3独立地选自＝N-或＝C(R^7)-；并且

[0114] 每个Z^4独立地选自-O-、-NR-、-S-、-C(R^6)$_2$-或共价键。

[0115] 在一些实施方案中，-M-选自以下中的一者：

[0116] 

[0117] 

[0118] 其中每个R^6独立地选自氢、氘、C_{1-5}脂族、卤素或-CN；

[0119] 每个R^7独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OR、$-NR_2$、$-NO_2$、-SR、3-8 元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1- 4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环，或任选地被以下基团取代的C_{1-6}脂族基：-CN、-OR、$-NR_2$、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8- 10元双环杂芳环，或C_{1-6}脂族任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代；

[0120] 每个Z^1独立地选自-O-、-NR-或-S-；

[0121] 每个Z^2独立地选自-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-NRC(O)O-或-OC(O)NR-；

[0122] 每个Z^3独立地选自=N-或=C(R^7)-；并且

[0123] 每个Z^4独立地选自-O-、-NR-、-S-、-C(R^6)$_2$-或共价键。

[0124] 如上文一般定义和本文所述，每个R^6独立地选自氢、氘、C_{1-5}脂族、卤素或-CN。在一些实施方案中，R^6是氢。在一些实施方案中，R^6是氘。在一些实施方案中，R^6是C_{1-5}脂族。在一些实施方案中，R^6是卤素。在一些实施方案中，R^6是-CN。

[0125] 在一些实施方案中，R^6是氢、C_{1-5}烷基、卤素或-CN。在一些实施方案中，R^6是氢或C_{1-3}烷基。在一些实施方案中，R^6是氢或甲基。

[0126] 在一些实施方案中，上述式中R^6的每个例子是相同的。在一些实施方案中，每个R^6是不同的。在一些实施方案中，一个R^6是氢。在一些实施方案中，一个R^6是C_{1-5}脂族。在一些实施方案中，每个R^6是氢。在一些实施方案中，每个R^6是C_{1-5}脂族。在一些实施方案中，R^6选自下表1中描述的那些。

[0127] 如上文一般定义和本文所述，每个R^7独立地选自氢、氘、卤素、-CN、 -OR、$-NR_2$、$-NO_2$、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环，或任选地被以下基团取代的C_{1-6}脂族基：-CN、-OR、$-NR_2$、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环

杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳环，或C_{1-6}脂族基任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代。

[0128] 在一些实施方案中，R^7是氢。在一些实施方案中，R^7是氘。在一些实施方案中，R^7是卤素。在一些实施方案中，R^7是-CN。在一些实施方案中，R^7是-OR。在一些实施方案中，R^7是-NR_2。在一些实施方案中，R^7是-NO_2。在一些实施方案中，R^7是-SR。在一些实施方案中，R^7是3-8元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施方案中，R^7是苯基。在一些实施方案中，R^7是8-10元双环芳族碳环。在一些实施方案中，R^7是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施方案中，R^7是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳环。在一些实施方案中，R^7是或具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。在一些实施方案中，R^7是或任选地被以下取代的C_{1-6}脂族基：-CN、-OR、-NR_2、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。在一些实施方案中，R^7是任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代的C_{1-6}脂族基。

[0129] 在一些实施方案中，R^7是氢、氘、卤素、-CN、-OR、-NR_2、-NO_2、-SR、3-6元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-6元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或任选地被以下基团取代的C_{1-6}脂族基：-CN、-OR、-NR_2、-SR、3-6元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环，或者C_{1-6}脂族基任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代。在一些实施方案中，R^7是氢、氘、卤素、-CN、3-6元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或任选地被以下基团取代的C_{1-4}烷基：-CN、3-6元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环，或者C_{1-4}烷基任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代。在一些实施方案中，R^7是氢、卤素、-CN、-OR或C_{1-4}烷基。

[0130] 在一些实施方案中，R是氢或C_{1-4}烷基。

[0131] 在一些实施方案中，R^7选自下表1中描述的那些。

[0132] 如上文一般定义和本文所述，每个Z^1独立地选自-O-、-NR-或-S-。在一些实施方案中，Z^1是-O-。在一些实施方案中，Z^1是-NR-。在一些实施方案中，Z^1是-S。在一些实施方案中，Z^1是-NH-或-NMe-。

[0133] 在一些实施方案中，Z^1选自下表1中描述的那些。

[0134] 如上文一般定义和本文所述，每个Z^2独立地选自-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-NRC(O)O-或-OC(O)NR-。

[0135] 在一些实施方案中，Z^2是-O-。在一些实施方案中，Z^2是-NR-。在一些实施方案中，Z^2是-S-。在一些实施方案中，Z^2是-OC(O)-。在一些实施方案中，Z^2是-NRC(O)O-。在一些实施方案中，Z^2是-OC(O)NR-。

[0136] 在一些实施方案中，每个Z^2独立地选自-O-、-NH-、-NMe-、-S-、-OC(O)-、-NHC(O)O-、-NMeC(O)O-、-OC(O)NH-或-OC(O)NMe-。

[0137] 在一些实施方案中，Z^2与

共价结合。在一些实施方案中，Z^2是-O- 或-OC(O)O-。

[0138] 在一些实施方案中，Z^2选自下表1中描述的那些。

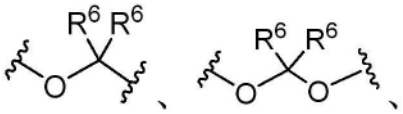
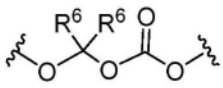
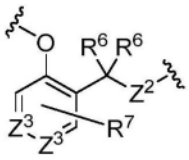
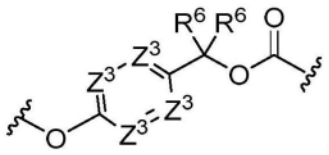
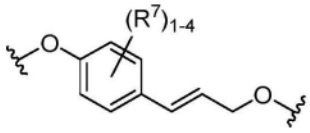
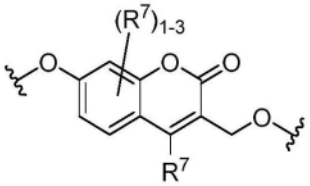
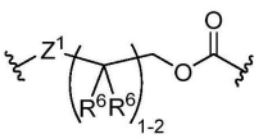
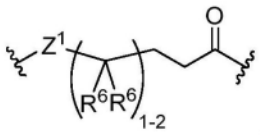
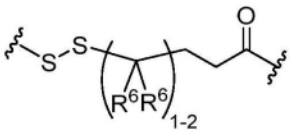
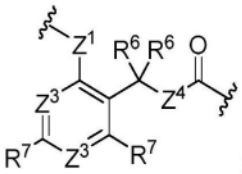
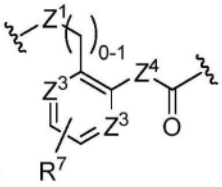
[0139] 在一些实施方案中，Z^1是-O-，并且Z^2是-O-或-OC(O)O-。

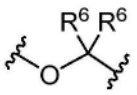
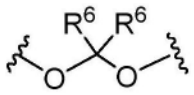
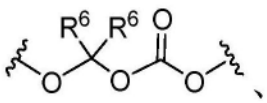
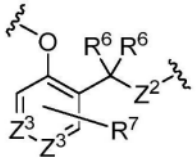
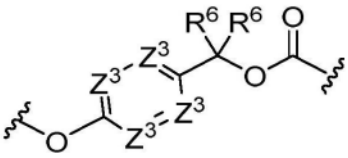
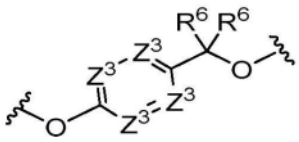
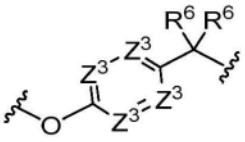
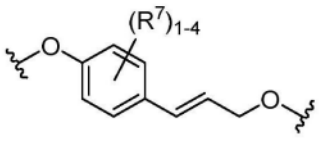
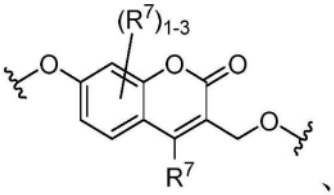
[0140] 如上文一般定义和本文所述，每个Z^3独立地选自=N-或=C(R^7)-。在一些实施方案中，Z^3是=N-。在一些实施方案中，Z^3是=C(R^7)-。

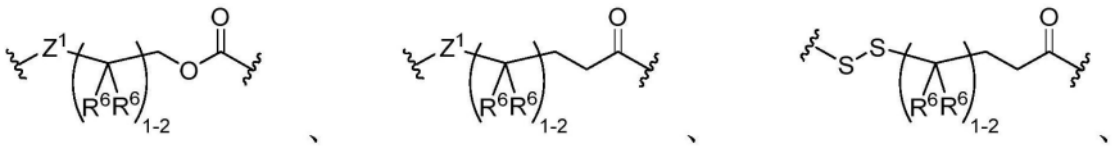
[0141] 在一些实施方案中，Z^3选自下表1中描述的那些。

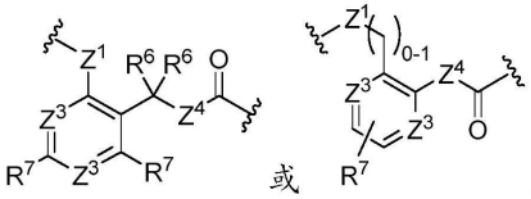
[0142] 如上文一般定义和本文所述，每个Z^4独立地选自-O-、-NR-、-S-、-C(R^6)$_2$- 或共价键。在一些实施方案中，Z^4是-O-。在一些实施方案中，Z^4是-NR-。在一些实施方案中，Z^4是-S-。在一些实施方案中，Z^4是-C(R^6)$_2$-。在一些实施方案中，Z^4是共价键。

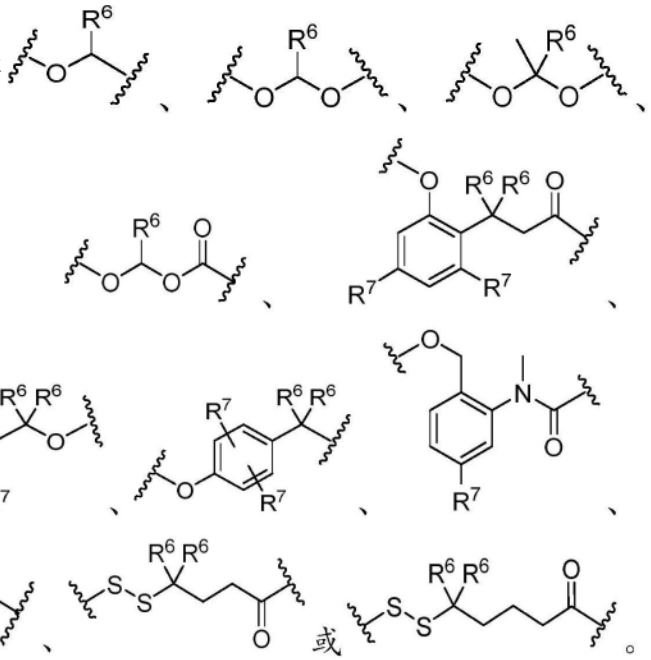
[0143] 在一些实施方案中，Z^4选自下表1中描述的那些。

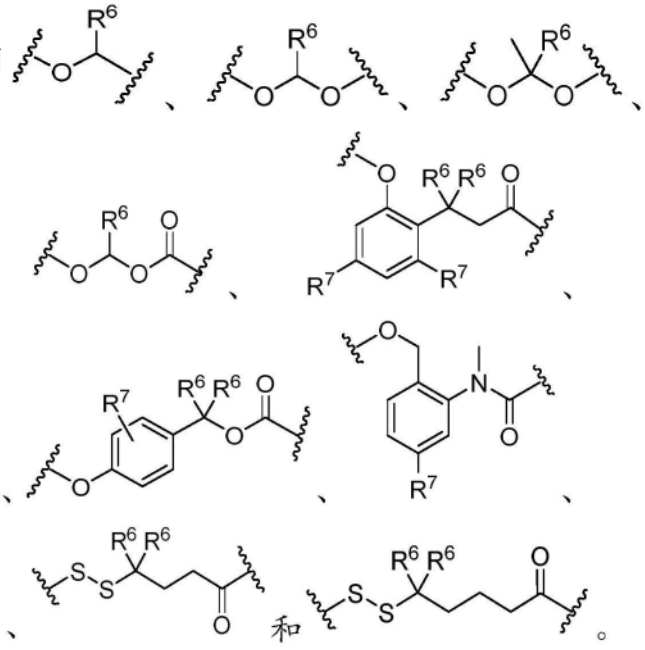
[0144] 在一些实施方案中，-M-选自以下中的一者：、、、、、、、、、、和。

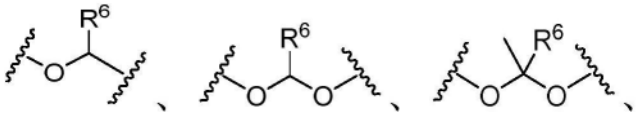
[0145] 在一些实施方案中，-M-是、、、、、、、、、

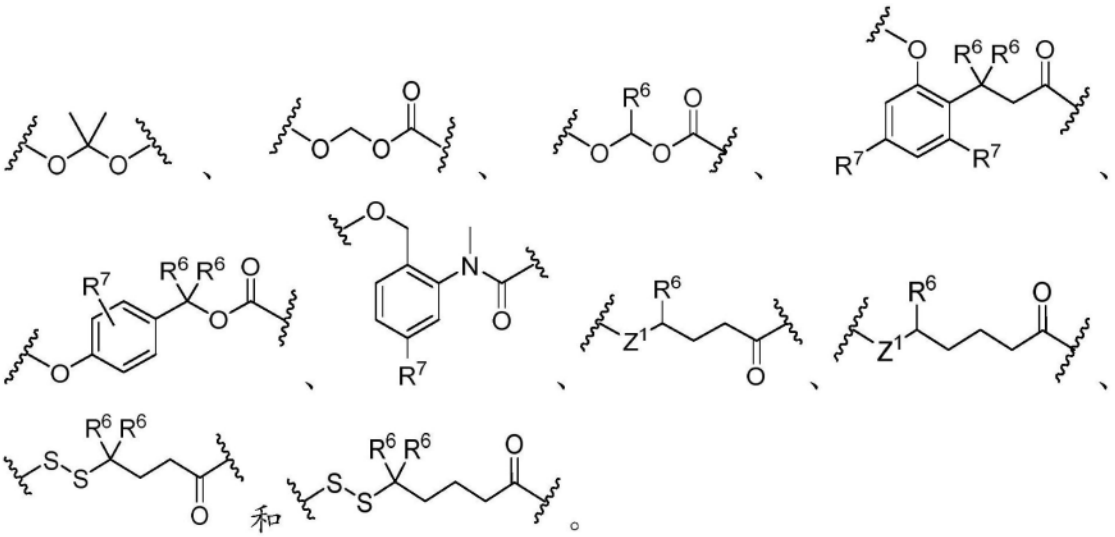


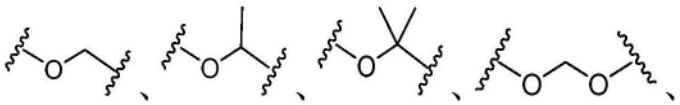
[0146] 

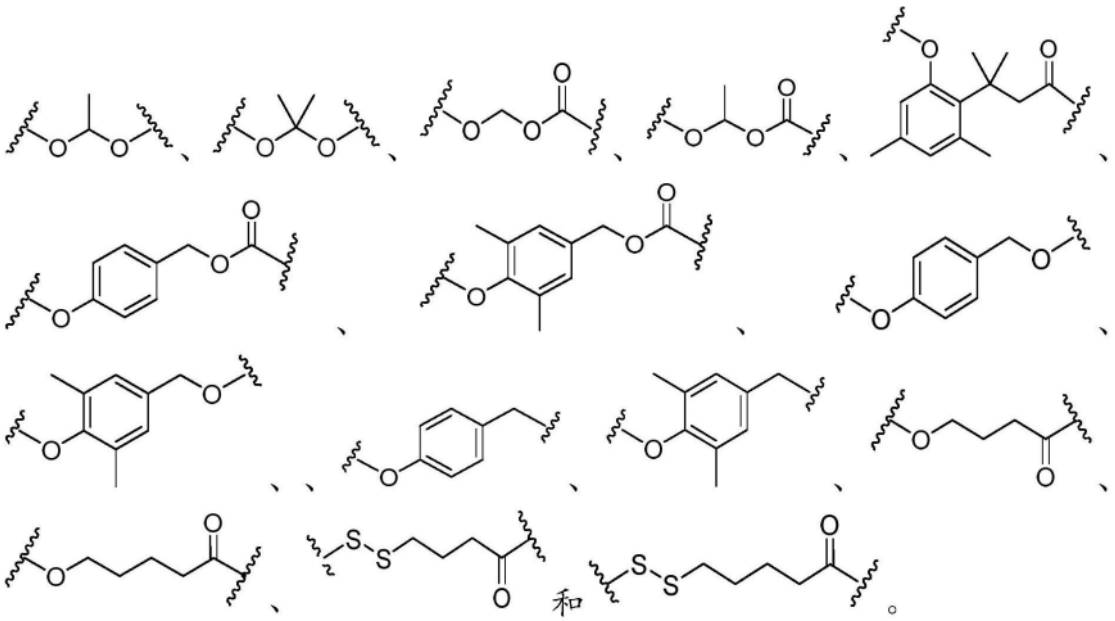
[0147] 在一些实施方案中，-M-是

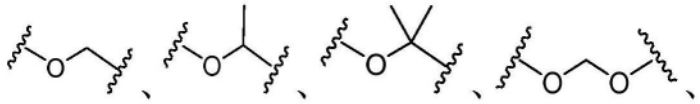
[0148] 在一些实施方案中，-M-选自

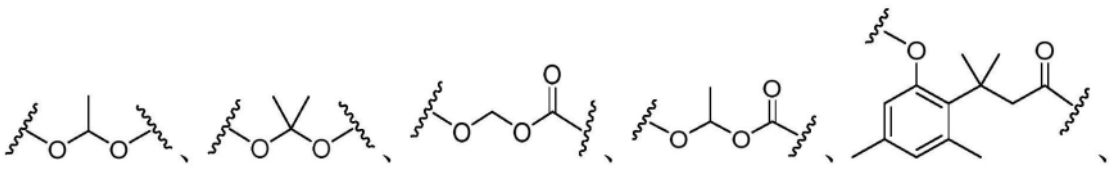
[0149] 在一些实施方案中，-M-选自

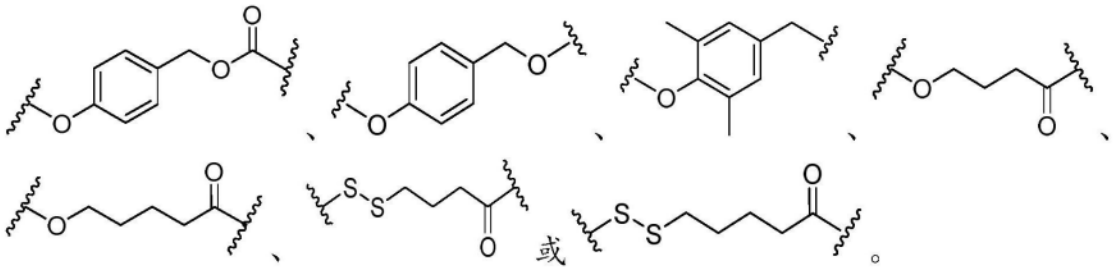


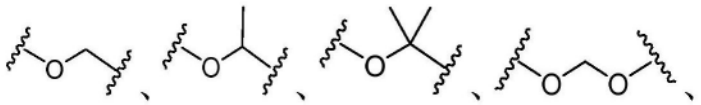
[0150] 在一些实施方案中，-M-选自

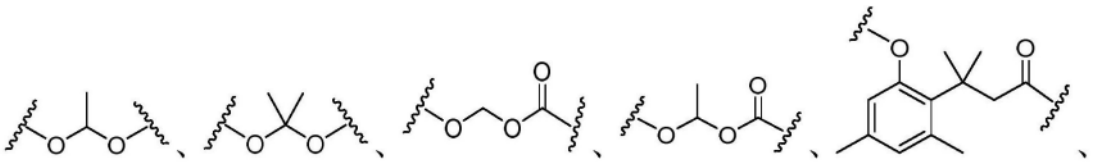


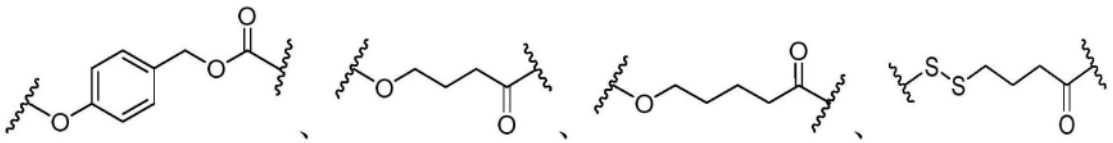
[0151] 在一些实施方案中，-M-选自

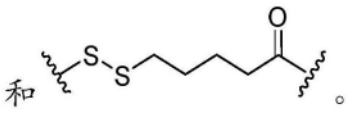


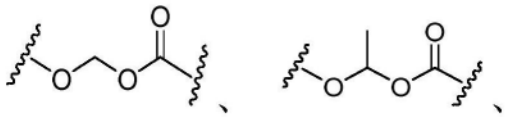
[0152] 

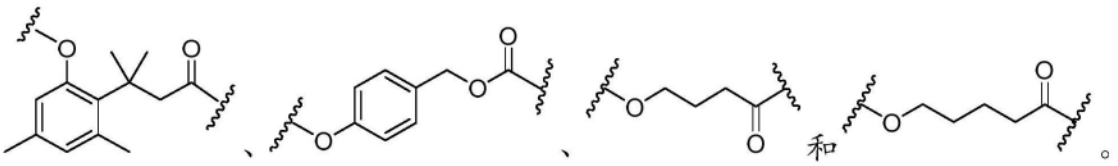
[0153] 在一些实施方案中，-M-选自

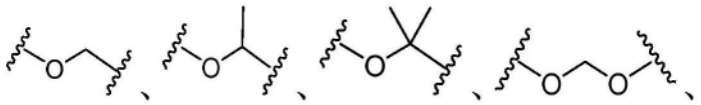




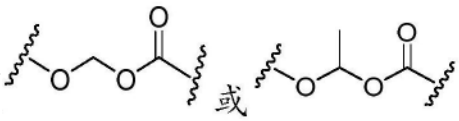


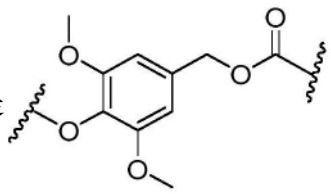
[0154] 在一些实施方案中，-M-选自

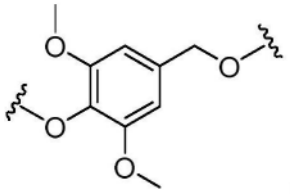


[0155] 在一些实施方案中，-M-选自

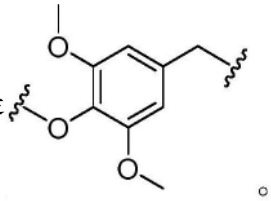


[0156] 在一些实施方案中，-M-是

[0157] 在一些实施方案中，-M-是 在一些实施方案中，- M-是



在一些实施方案中，-M-是



。

[0158] 在一些实施方案中，-M-选自下表1中描述的那些。

[0159] 如上所定义和本文所述，n是0-18。

[0160] 在一些实施方案中，n是0。在一些实施方案中，n是1。在一些实施方案中，n是2。在一些实施方案中，n是3。在一些实施方案中，n是4。在一些实施方案中，n是5。在一些实施方案中，n是6。在一些实施方案中， n是7。在一些实施方案中，n是8。在一些实施方案中，n是9。在一些实施方案中，n是10。在一些实施方案中，n是11。在一些实施方案中，n是 12。在一些实施方案中，n是13。在一些实施方案中，n是14。在一些实施方案中，n是15。在一些实施方案中，n是16。在一些实施方案中，n是17。在一些实施方案中，n是18。在一些实施方案中，n是1-16、1-14、1-12、1- 10、1-8、1-6、1-3、2-16、2-14、2-12、2-10、2-8、2-6、3-12、3-10、3-8、 3-6、4-10、4-8、4-6、5-10、5-8、5-6、6-10、6-8或8-12。

[0161] 如上所定义和本文所述，每个m独立地是0-6。在一些实施方案中，m 是0。在一些实施方案中，m是1。在一些实施方案中，m是2。在一些实施方案中，m是3。在一些实施方案中，m是4。在一些实施方案中，m是5。在一些实施方案中，m是6。在一些实施方案中，每个m独立地是0、1或 2。在一些实施方案中，每个m独立地是1、2、3或4。

[0162] 如上所定义和本文所述，Tx是选自天然存在或非天然存在的神经甾体或其类似物或前药的治疗剂。示例性神经甾体包括本文所述的那些。

[0163] 神经甾体的类似物包括氘化和同位素富集形式的神经甾体，诸如孕烷神经甾体。在一些实施方案中，类似物是神经甾体的脂肪酸酯衍生物。例如，带有两个羟基的神经甾体可在一个羟基处酯化并制备为式I的脂质前药，其中脂质前药部分与另一个羟基结合。在一些实施方案中，脂肪酸酯包含8-20 个碳的碳链。在一些实施方案中，脂肪酸是本文所述的那些中的一种。

[0164] 在一些实施方案中，Tx是别孕烷醇酮或其类似物或前药。在一些实施方案中，Tx是别孕烷醇酮。在一些实施方案中，Tx是异孕烷醇酮或其类似物或前药。在一些实施方案中，Tx是异孕烷醇酮。

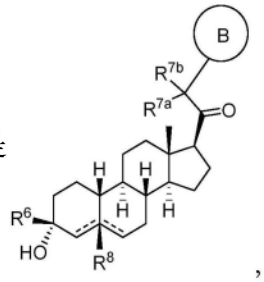
[0165] 在一些实施方案中，Tx是孕烷神经甾体。在一些实施方案中，Tx选自别孕烷醇酮(也称为布瑞诺龙(brexanolone)、SAGE-547、5α-孕烷-3α-醇- 20-酮、3α-羟基-5α-孕烷-20-酮或3α,5α-四氢孕酮)、3,5-四氢孕酮、孕烷醇酮 (5β-孕烷-3α-醇-20-酮)、异孕

烷醇酮(5α-孕烷-3β-醇-20-酮)、表孕烷醇酮(5β-孕烷-3β-醇-20-酮)、21-氢别孕烷醇酮或其类似物或前药。

[0166] 在一些实施方案中，Tx选自阿法多龙(alfadolone)(3α,21-二羟基-5α-孕烷-11,20-二酮)、阿法沙龙(alfaxolone)(3α-羟基-5α-孕烷-11,20-二酮)、加奈索酮(ganaxolone)(3α-羟基-3β-甲基-5α-孕烷-20-酮)、羟孕二酮(21-羟基-5β-孕烷 -3,20-二酮)、米那索龙(minaxolone)(11α-(二甲氨基)-2β-乙氧基-3α-羟基-5α-孕烷-20-酮)、Org 20599(21-氯-3α-羟基-2β-吗啉-4-基-5β-孕烷-20-酮)、Org 21465 (2β-(2,2-二甲基-4-吗啉基)-3α-羟基-11,20-二氧代-5α-孕烷-21-基甲磺酸酯)、雷那诺龙(renanolone)(3α-羟基-5β-孕烷-11,20-二酮)或SAGE-217(1-(2- ((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊[a]菲- 17-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-腈)。

[0167] 在一些实施方案中，Tx是别孕烷醇酮、孕烷醇酮、孕烯醇酮、加奈索酮、阿法沙龙、3β-二氢孕酮、异孕烷醇酮、表孕烷醇酮或21-羟基别孕烷醇酮。

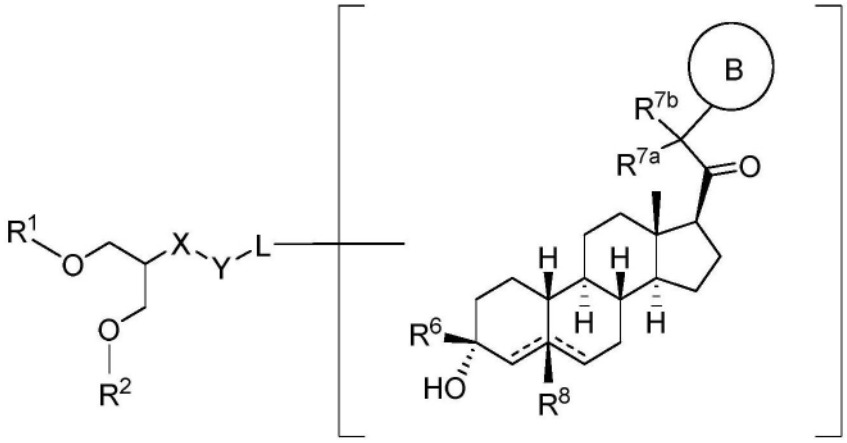
[0168] 在一些实施方案中，本发明提供了式I的化合物，其中Tx是



，

以提供式II的化合物：

[0169]



II

[0170] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0171] 环B选自苯基、具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-11元饱和或部分不饱和单环、双环、桥双环或螺环碳环或杂环，或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10元单环或双环杂芳环，其中环B进一步任选地被1-2个氧代基取代；

[0172] R^6是任选取代的C_{1-6}脂族基；

[0173] R^{7a}是任选取代的C_{1-6}脂族基；

[0174] R^{7b}是氢或任选取代的C_{1-6}脂族基;或者

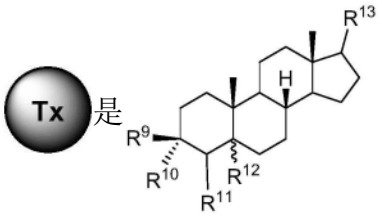
[0175] R^{7a}和R^{7b}任选地与其插入的碳原子一起形成4-7元饱和或部分不饱和螺环碳环或杂环,其除了碳之外具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子;或者

[0176] R^{7a}和R^{7b}任选地一起形成氧代基;

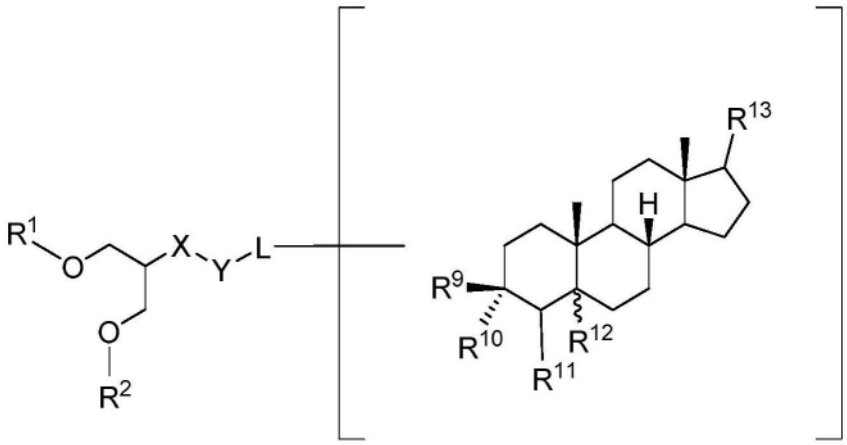
[0177] R^{8}不存在或者是氢;

[0178] ----表示单键或双键,其中当----中的一个是双键时,另一个----是单键,并且当----中的一个是双键时,R^{8}不存在;并且

[0179] R^{1}、R^{2}、X、Y和L中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

[0180] 在一些实施方案中,本发明提供了式I的化合物,其中Tx是,

以提供式III的化合物:

[0181] 

III

[0182] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0183] R^{9}是氢或甲基;

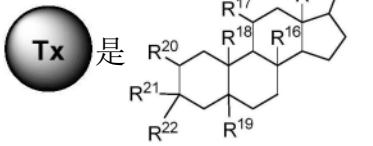
[0184] R^{10}是-OC(O)R;

[0185] R^{11}是氢或甲基;

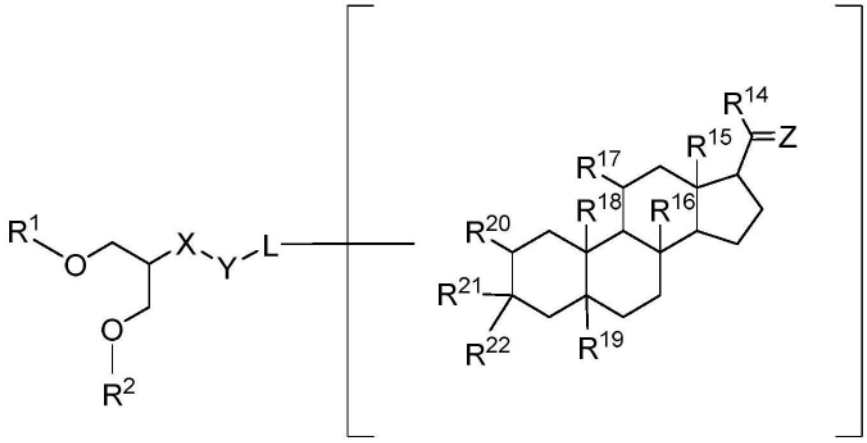
[0186] R^{12}是α或β氢或甲基;

[0187] R^{13}是-C(O)R;并且

[0188] R、R^{1}、R^{2}、X、Y和L中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

[0189] 在一些实施方案中,本发明提供了式I的化合物,其中Tx是,

以提供式IV的化合物:

[0190] 

IV

[0191] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0192] Z是＝O、＝S、＝NR、＝NOR；

[0193] R^{14}是氢、羟基、-CHO、-CHS、-CHNR、$-CH_2OR$、$-CH_2SR$、$-CH_2N(R)_2$、$-CH_2N(R)(OR)$或任选取代的选自以下的基团：C_{1-6}脂族、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；

[0194] R^{17}是氢、-OH、氧代或选自C_{1-6}脂族或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环的任选取代的基团；

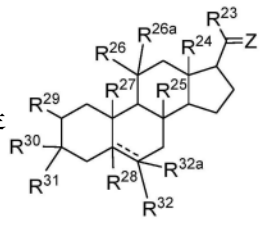
[0195] R^{15}、R^{16}、R^{18}、R^{19}和R^{20}独立地不存在、氢、卤素、-OR或选自具有1- 4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环；或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环的任选取代的基团；

[0196] R^{21}和R^{22}各自独立地选自氢，或任选取代的C_{1-6}脂族基或$-OC_{1-6}$脂族基；或者

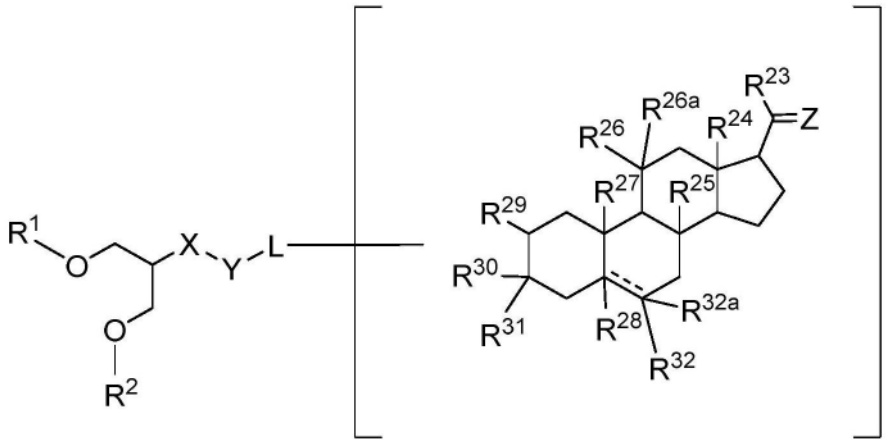
[0197] R^{21}和R^{22}任选地一起形成氧代基；并且

[0198] R、R^1、R^2、X、Y和L中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

[0199] 在一些实施方案中，本发明提供了式I的化合物，其中 

是 
，

以提供式V的化合物：

[0200] 

V

[0201] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0202] ---- 是双键或单键；

[0203] Z是＝O、＝S、＝NR或＝NOR；

[0204] R^{23}是氢、-OH或选自以下的任选取代的基团：C_{1-6}脂族、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；

[0205] R^{26}是氢或选自以下的任选取代的基团：C_{1-6}脂族、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；

[0206] R^{26a}是氢；或者

[0207] R^{26}和R^{26a}任选地一起形成氧代基；

[0208] R^{24}、R^{25}、R^{27}和R^{28}各自独立地是氢、-OH、卤素或选自以下的任选取代的基团：C_{1-6}脂族、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环，条件是如果---- 是双键，则R^{28}不存在；

[0209] R^{29}是氢、卤素、-OR或选自C_{1-6}脂族或3-8元饱和或部分不饱和单环碳环的任选取代的基团；

[0210] R^{30}是氢或选自C_{1-6}脂族或3-8元饱和或部分不饱和单环碳环的任选取代的基团；

[0211] R^{31}是-OH；或者

[0212] R^{30}和R^{31}任选地一起形成氧代基；

[0213] R^{32}是氢、卤素、-OH或选自C_{1-6}脂族或3-8元饱和或部分不饱和单环碳环的任选取代的基团；

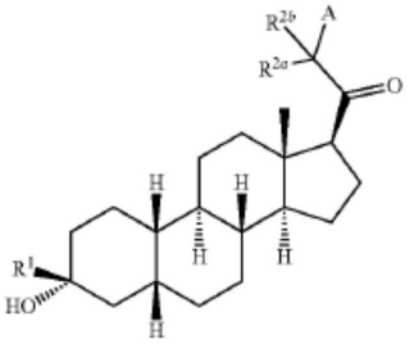
[0214] R^{32a}是氢、卤素或任选取代的C_{1-6}脂族基，条件是如果---- 是双键，则 R^{32a}不存在；并且

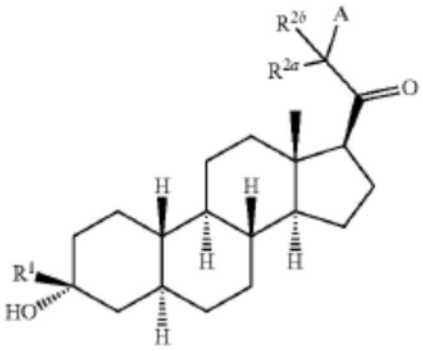
[0215] R、R^1、R^2、X、Y和L中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描

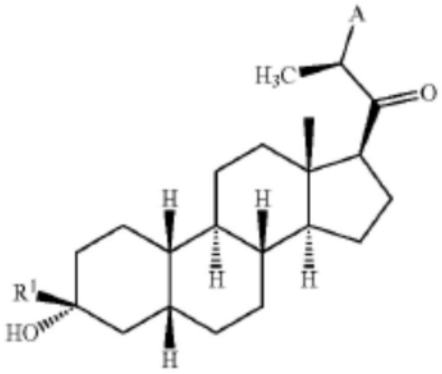
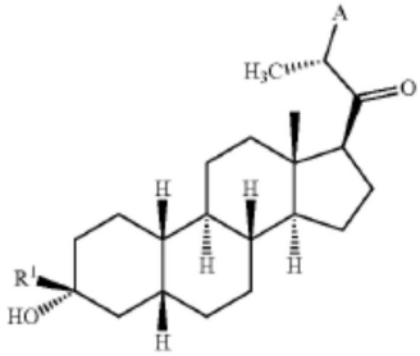
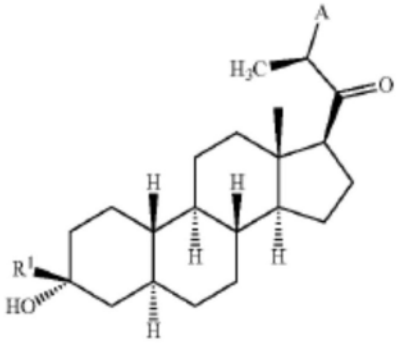
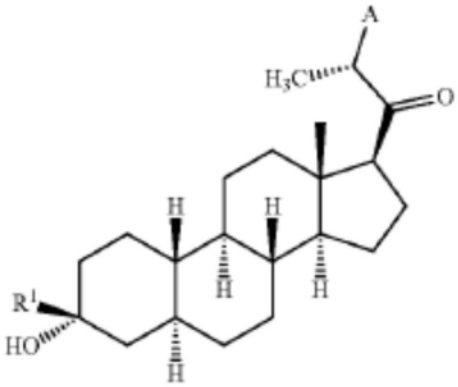
述。

[0216] 在某些实施方案中，本发明提供了式I的化合物，其中 Tx 是

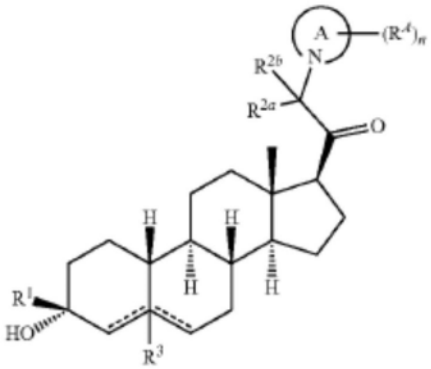
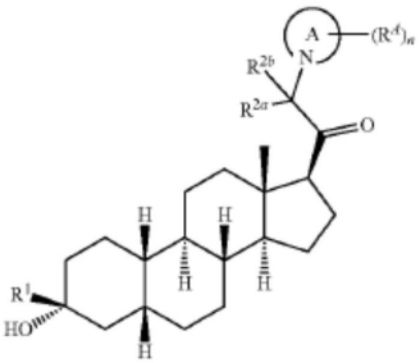
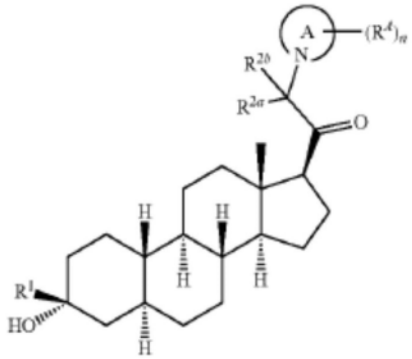
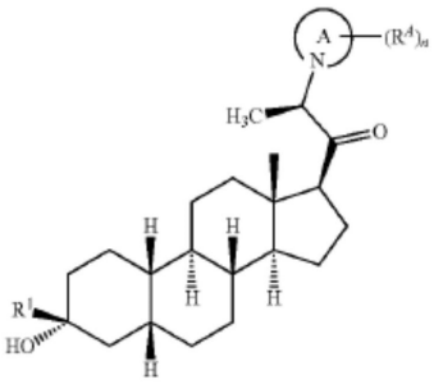
[0217]

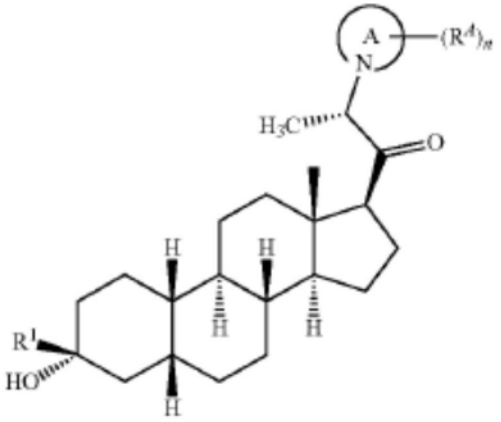
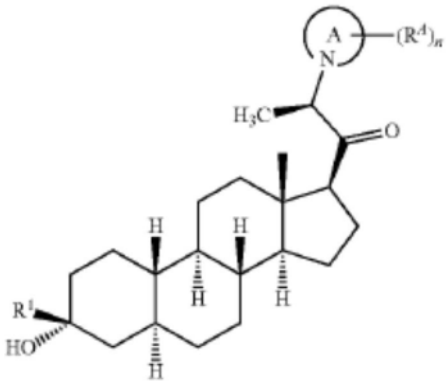


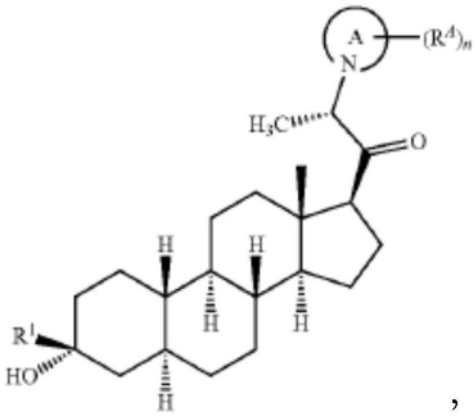


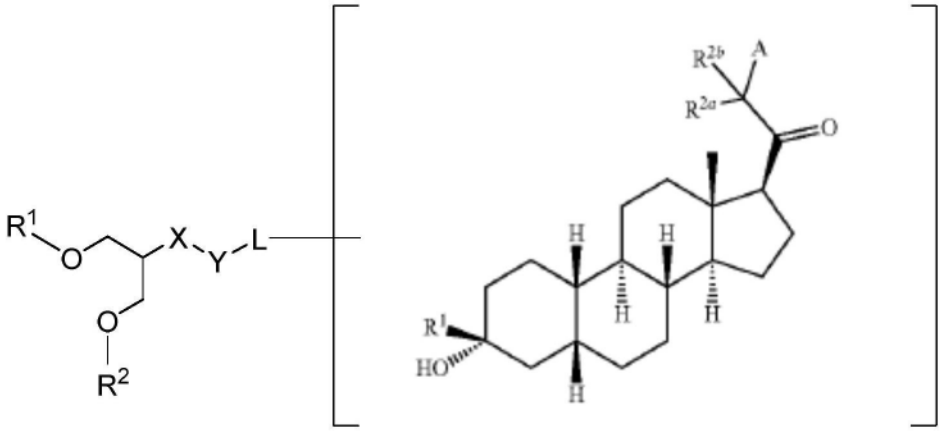





[0218]

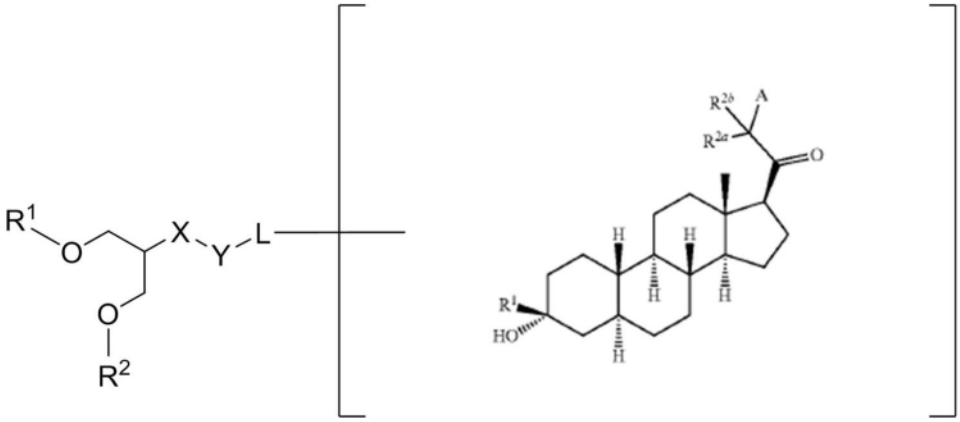





[0219]   或

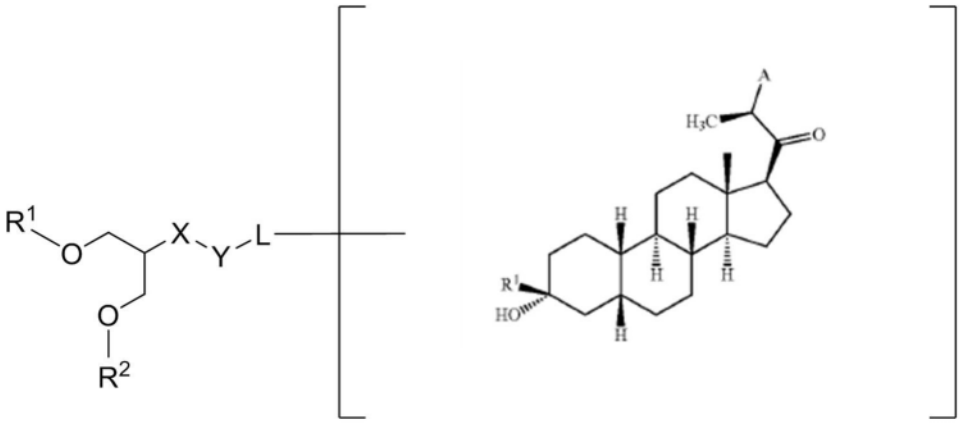
[0220]  从而形成式VI-a的化合物：



[0221] **VI-a**

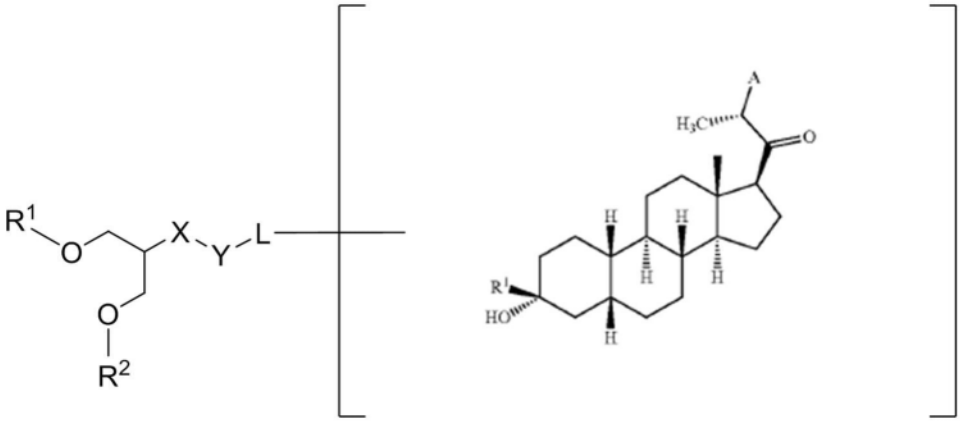


VI-b

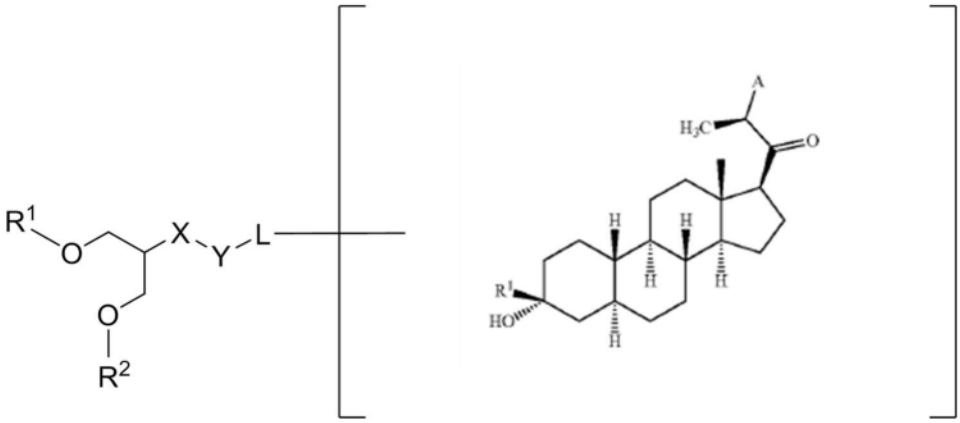


VI-c

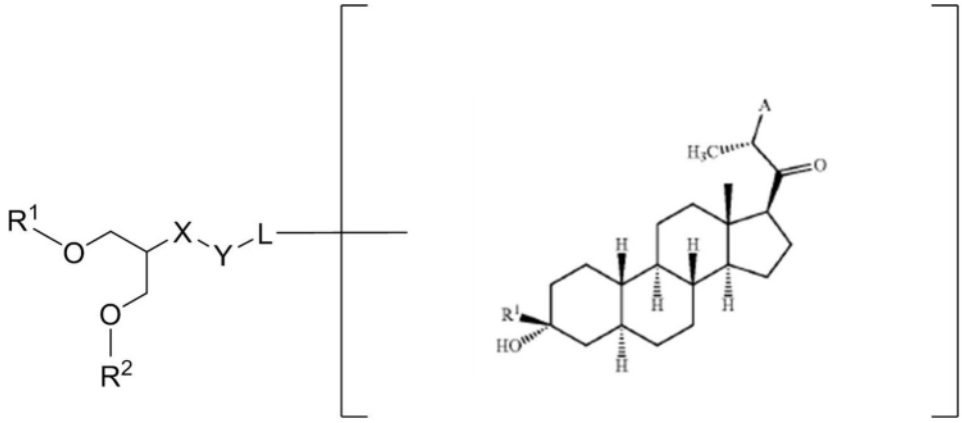
[0222]



VI-d

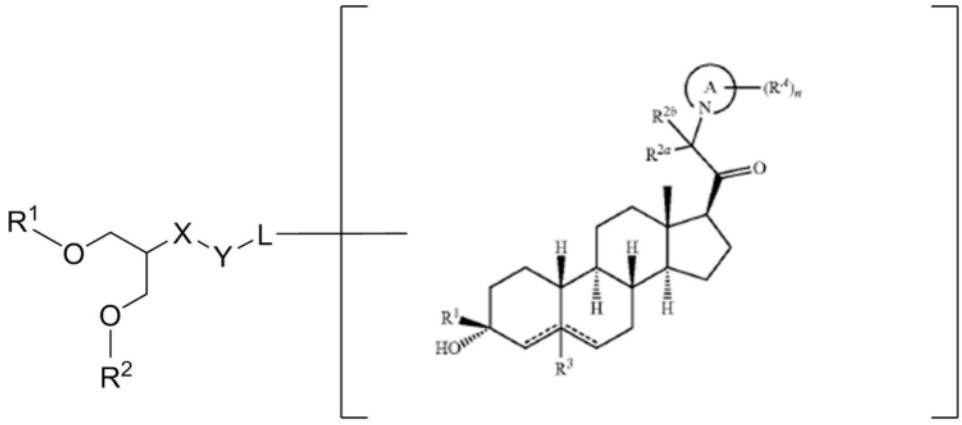


VI-e

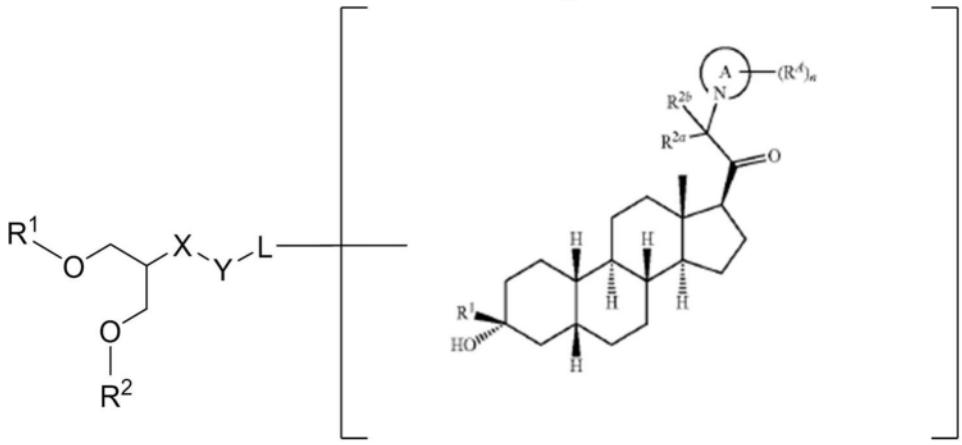


VI-f

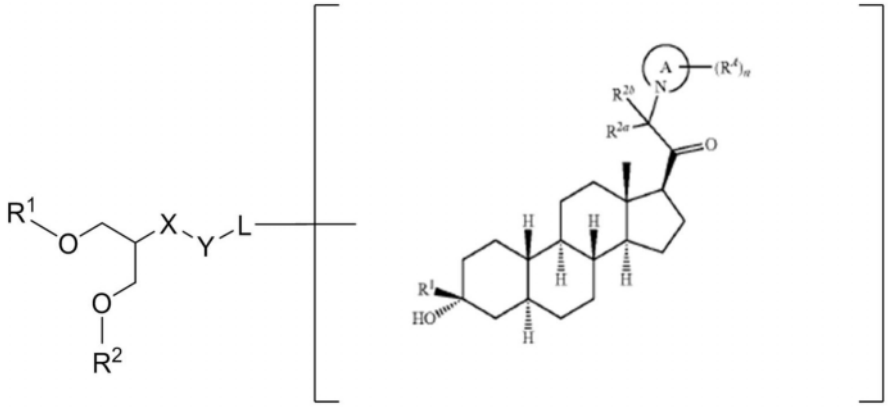
[0223]



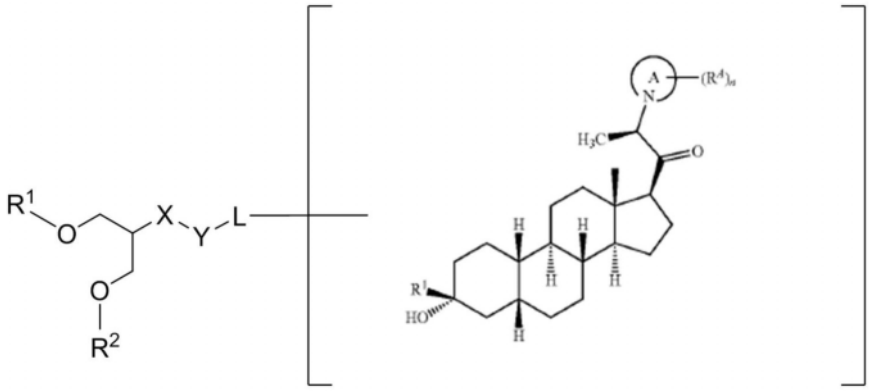
VI-g



VI-h

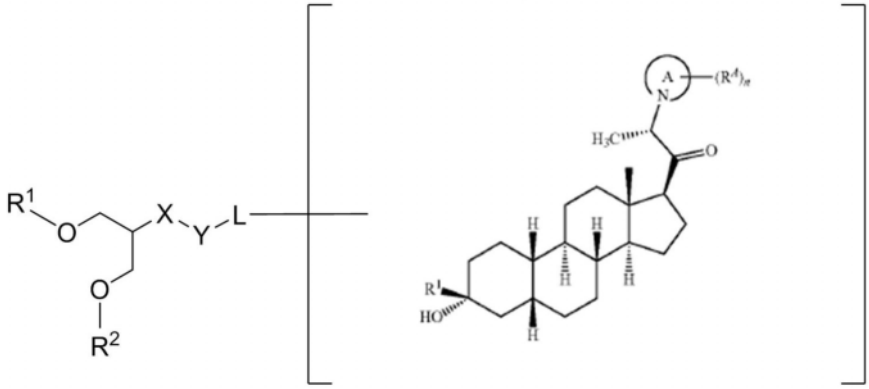


VI-i

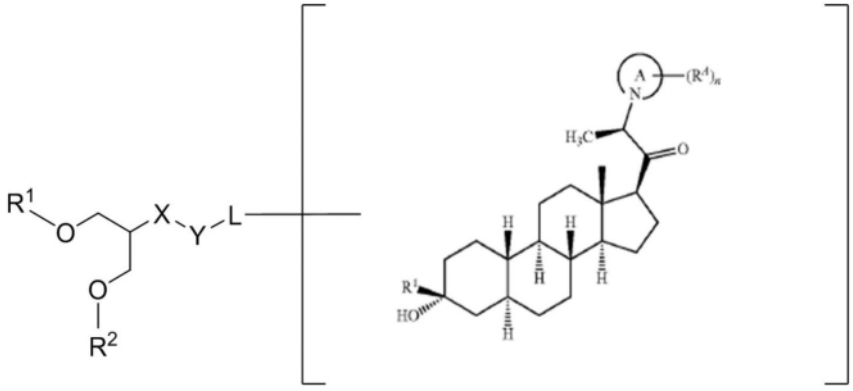


VI-j

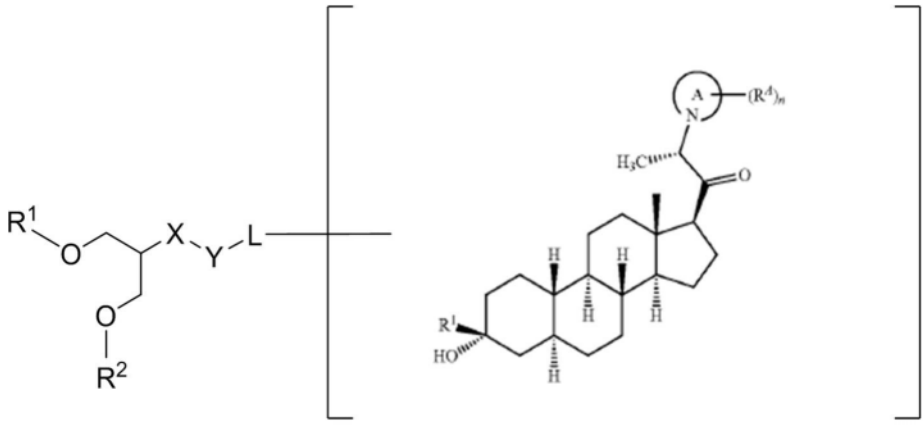
[0224]



VI-k



VI-l

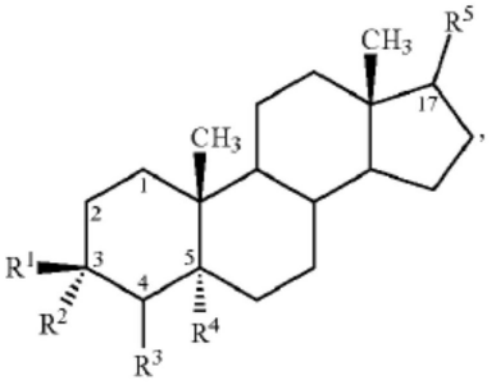
[0225] 

VI-m

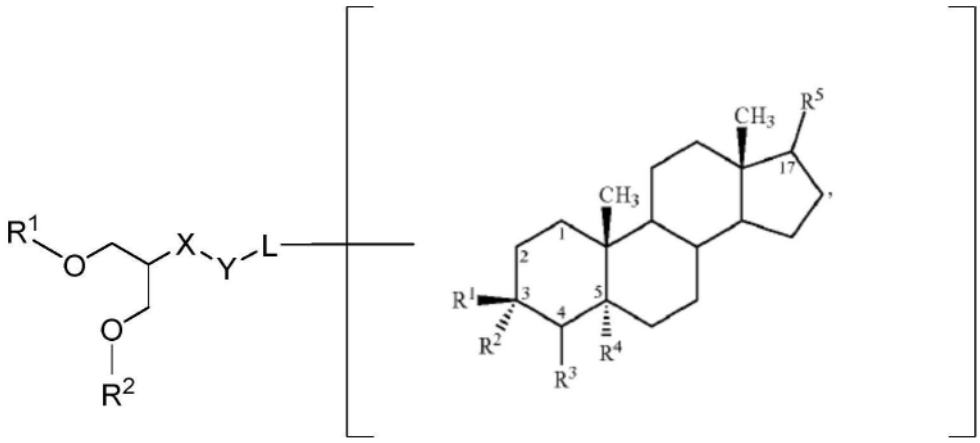
[0226] 或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、X、Y和L如上文所定义并且如本文实施方案中所述，并且其中A基团变量R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^A、A(或环A) 和n中的每一个如US 2020/0024301中所述和定义，所述专利的全文以引用的方式并入本文中。

[0227] 在某些实施方案中，本发明提供了式I的化合物，其中 

是

[0228]  从而形成式VII的化合物：

，

[0229] 

VII

[0230] 或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、X、Y和L如上文所定义并且如本文实施方案中

所述，并且其中Tx基团变量R^1、R^2、R^3、R^4和R^5中的每一个如US 2019/0337975中所述和定义，所述专利的全文以引用的方式并入本文中。

[0231] 在一些实施方案中，Tx不是别孕烷醇酮或其类似物或前药。在一些实施方案中，Tx不是别孕烷醇酮。

[0232] 在一些实施方案中，Tx不是天然存在的孕烷神经甾体。

[0233] 在一些实施方案中，Tx不选自别孕烷醇酮(5α-孕烷-3α-醇-20-酮)、3,5- 四氢孕酮、孕烷醇酮(5β-孕烷-3α-醇-20-酮)、异孕烷醇酮(5α-孕烷-3β-醇-20- 酮)、表孕烷醇酮(5β-孕烷-3β-醇-20-酮)、21-氢别孕烷醇酮或其类似物或前药。

[0234] 在一些实施方案中，Tx不选自阿法多龙(3α,21-二羟基-5α-孕烷-11,20- 二酮)、阿法沙龙(3α-羟基-5α-孕烷-11,20-二酮)、加奈索酮(3α-羟基-3β-甲基- 5α-孕烷-20-酮)、羟孕二酮(21-羟基-5β-孕烷-3,20-二酮)、米那索龙(11α-(二甲氨基)-2β-乙氧基-3α-羟基-5α-孕烷-20-酮)、Org 20599(21-氯-3α-羟基-2β-吗啉 -4-基-5β-孕烷-20-酮)、Org 21465(2β-(2,2-二甲基-4-吗啉基)-3α-羟基-11,20-二氧代-5α-孕烷-21-基甲磺酸酯)、雷那诺龙(3α-羟基-5β-孕烷-11,20-二酮)或 SAGE-217(1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,13-二甲基十六氢- 1H-环戊[a]菲-17-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-腈)。

[0235] 在一些实施方案中，Tx不选自孕烷醇酮、孕烯醇酮、3β-二氢孕酮、异孕烷醇酮、表孕烷醇酮或21-羟基别孕烷醇酮。

[0236] 在一些实施方案中，神经甾体Tx是天然存在的或非天然存在的(例如，合成的)抑制性神经甾体。在一些实施方案中，神经甾体是天然存在的抑制性神经甾体，其选自：

[0237] 3α-二氢孕酮(3α-DHP)：孕甾-4-烯-3α-醇-20-酮、

[0238] 5α-二氢孕酮(5α-DHP；别孕烷二酮)：5α-孕烷-3,20-二酮、

[0239] 5β-二氢孕酮(5β-DHP；孕烷二酮)：5β-孕烷-3,20-二酮、

[0240] 别孕烷二醇：5α-孕烷-3α,20α-二醇、

[0241] 别孕烷醇酮(布瑞诺龙；SAGE-547)：5α-孕烷-3α-醇-20-酮、

[0242] 二氢脱氧皮质酮(DHDOC)：21-羟基-5α-孕烷-20-酮、

[0243] 孕烷二醇：5β-孕烷-3α,20α-二醇、

[0244] 孕烷醇酮(乙他诺隆(eltanolone))：5β-孕烷-3α-醇-20-酮、

[0245] 四氢脱氧皮质酮(THDOC):3α,21-二羟基-5α-孕烷-20-酮、

[0246] 脱氧皮质酮(去氧皮质酮):21-羟基孕甾-4-烯-3,20-二酮、

[0247] 孕烯醇酮(P5):(孕甾-5-烯-3β-醇-20-酮),以及

[0248] 孕酮(P4)(孕甾-4-烯-3,20-二酮)。

[0249] 在一些实施方案中,

是非天然存在的(例如,合成的)抑制性神经甾体,其选自:

[0250] 阿法多龙:3α,21-二羟基-5α-孕烷-11,20-二酮、

[0251] 阿法沙龙乙酸酯:3α,21-二羟基-5α-孕烷-11,20-二酮21-乙酸酯、

[0252] 阿法沙龙:3α-羟基-5α-孕烷-11,20-二酮、

[0253] EIDD-036(P4-20-O):20-(羟基亚氨基)孕甾-4-烯-3-酮、

[0254] 加奈索酮:3β-甲基-5α-孕烷-3α-醇-20-酮、

[0255] 羟孕二酮:21-羟基-5β-孕烷-3,20-二酮、

[0256] 米那索龙:11α-(二甲氨基)-2β-乙氧基-5α-孕烷-3α-醇-20-酮、

[0257] ORG-20599:21-氯-2β-吗啉-4-基-5β-孕烷-3α-醇-20-酮、

[0258] ORG-21465:2β-(2,2-二甲基-4-吗啉基)-3α-羟基-11,20-二氧代-5α-孕烷- 21-基甲磺酸酯、

[0259] 雷那诺龙:5β-孕烷-3α-醇-11,20-二酮、

[0260] SGE-516、

[0261] SGE-872、

[0262] SAGE-217(扎拉诺酮(Zuranolone)):3α-羟基-3β-甲基-21-(4-氰基-1H-吡唑-1'-基)-19-去甲-5β-孕烷-20-酮,或前神经甾体,诸如:

[0263] EIDD-1723、

[0264] P1-185,以及

[0265] 孕酮羧甲基肟(P4-3-CMO)。

[0266] 在一些实施方案中,

是天然存在的或非天然存在的(例如,合成的) 兴奋性神经甾体。在一些实施方案中,

是天然存在的兴奋性神经甾体,其选自:

[0267] 3β-二氢孕酮(3β-DHP):孕甾-4-烯-3β-醇-20-酮、

[0268] 表孕烷醇酮:5β-孕烷-3β-醇-20-酮、

[0269] 异孕烷醇酮(异戊烷酮(sepranolone)):5α-孕烷-3β-醇-20-酮、

[0270] 硫酸孕烯醇酮(PS):孕甾-5-烯-3β-醇-20-酮3β-硫酸盐,或

[0271] 孕烯醇酮(P5):孕甾-5-烯-3β-醇-20-酮。

[0272] 在一些实施方案中,

是表孕烷醇酮硫酸盐(5β-孕烷-3β-醇-20-酮3β- 硫酸盐)。

[0273] 在一些实施方案中，是天然存在的或非天然存在的(例如,合成的) 神经营养性神经甾体。在一些实施方案中，是：

[0274] BNN-27:17α,20R-环氧孕甾-5-烯-3β,21-二醇。

[0275] 在一些实施方案中，是天然存在的或非天然存在的(例如,合成的) 抗神经营养性神经甾体。在一些实施方案中，是：

[0276] 地塞米松:9α-氟-11β,17α,21-三羟基-16α-甲基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮或其类似物。

[0277] 在一些实施方案中，选自天然存在的或非天然存在的(例如,合成的)信息素和费洛蒙(pherines)。在一些实施方案中，选自：

[0278] 孕二烯二酮(PDD):孕甾-4,20-二烯-3,6-二酮、

[0279] PH10、PH15、PH30、PH56、PH78、PH84和萨洛布林(Salubrin)(PH80)。

[0280] 在一些实施方案中，选自：

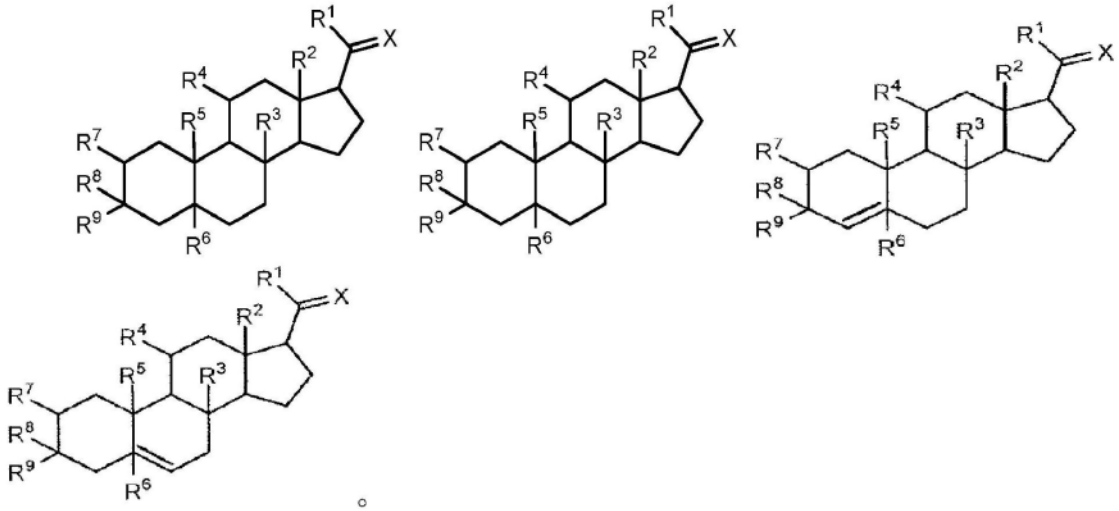
[0281] 孕烯醇酮(P5):孕甾-5-烯-3β-醇-20-酮、

[0282] 孕酮(P4):孕甾-4-烯-3,20-二酮、

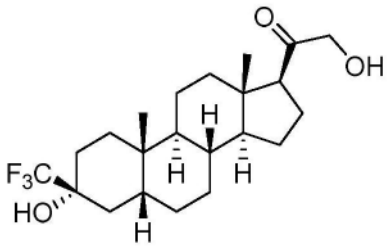
[0283] 3β-甲氧孕烯醇酮(MAP-4343):3β-甲氧孕甾-5-烯-20-酮、

[0284] 环孕醇(神经甾酮):6β-羟基-3:5-环孕烷-20-酮。

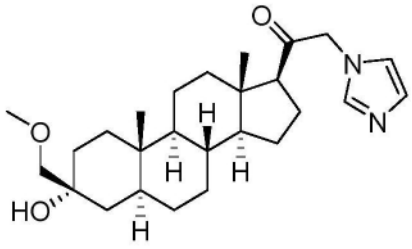
[0285] 在一些实施方案中，是选自WO2019094724中描述的那些化合物,每篇文献的内容通过全文引用的方式并入。在一些实施方案中，是如 WO2019094724中所述的式IA、IB、II或III的化合物：

[0286] 

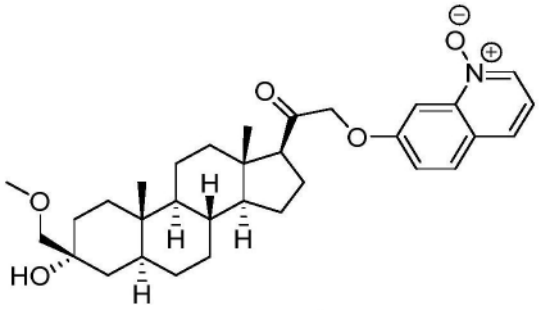
[0287] 在一些实施方案中，Tx选自Co26749/WAY-141839、Co134444和 Co177843：



Co26749/WAY-141839



Col34444

[0288] 

Co177843

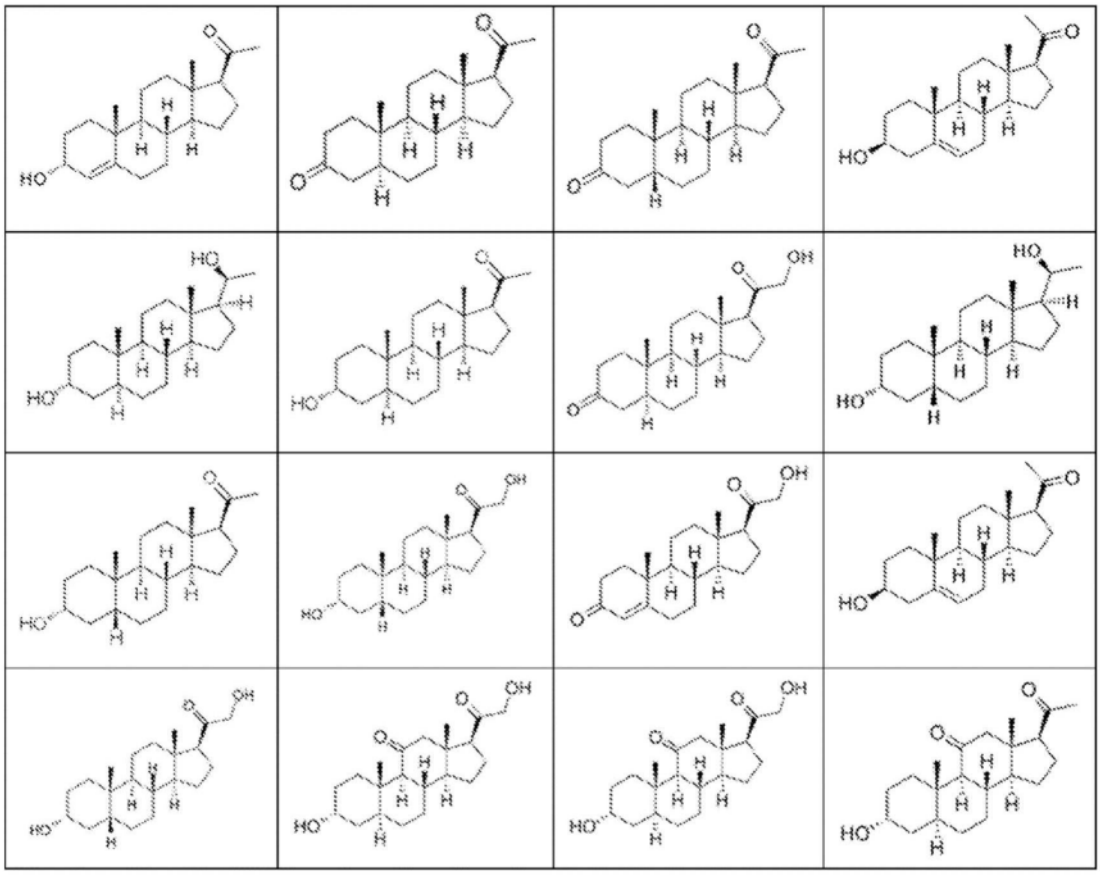
[0289] 在一些实施方案中，Tx是选自US 2016/0229887中描述的那些的化合物，其内容通过全文引用的方式并入。

[0290] 在一些实施方案中，Tx是选自Martinez Botella G.等人，J.Med.Chem. 2015,58,8,3500-3511中描述的那些的化合物，其内容通过全文引用的方式并入。

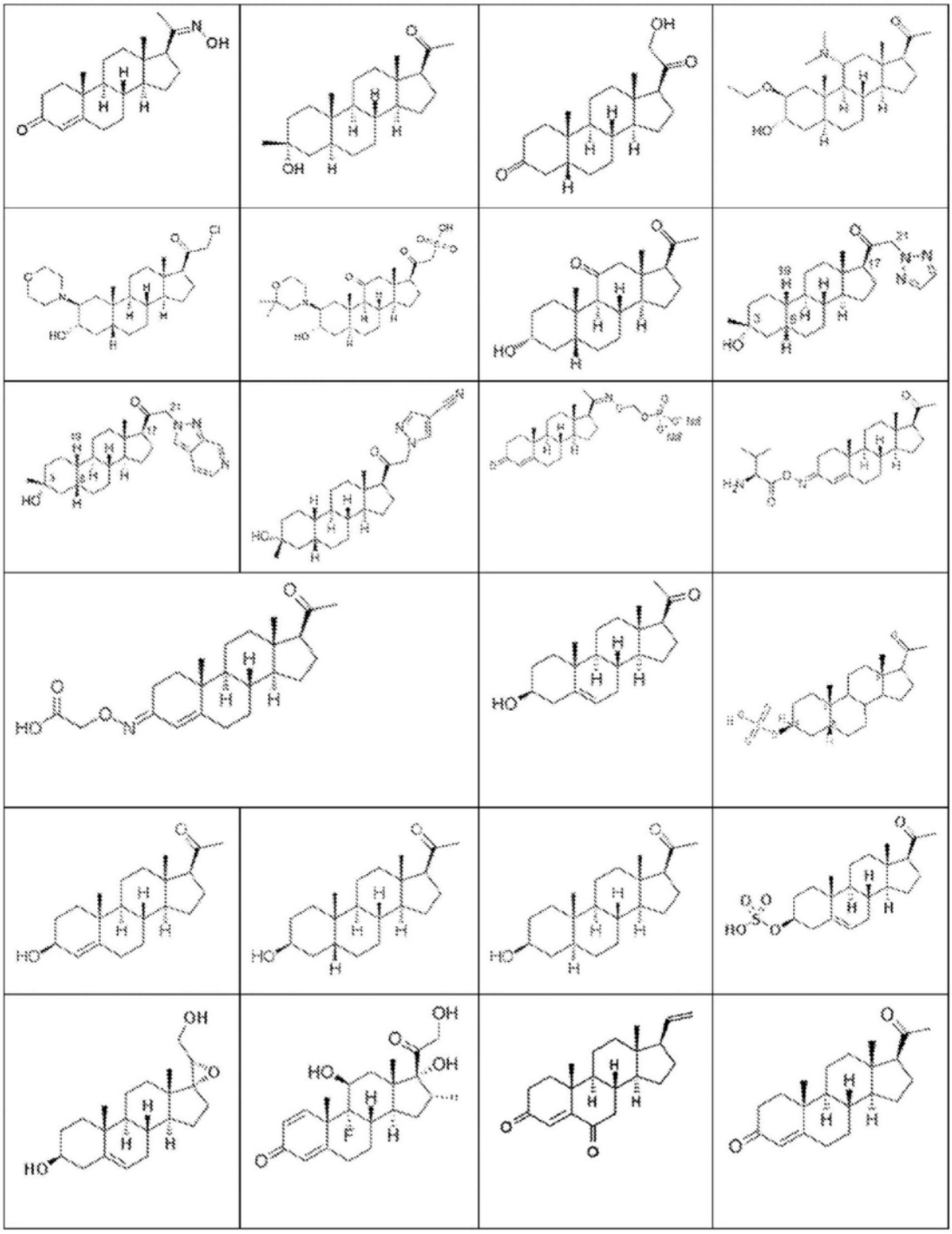
[0291] 在一些实施方案中，Tx是选自Paul S.M.等人，J Neurosci.2013, 33(44): 17290-300中描述的那些的化合物，其内容通过全文引用的方式并入。

[0292] 在一些实施方案中，是选自下表的化合物：

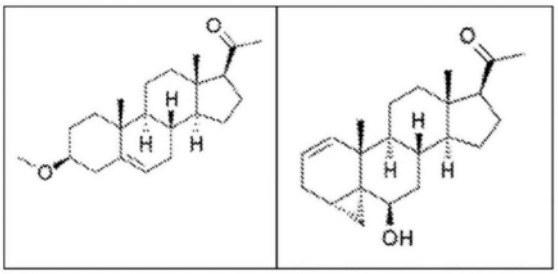
[0293]



[0294]

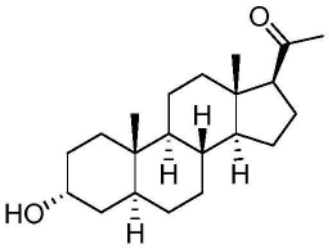


[0295]

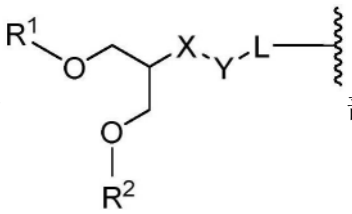


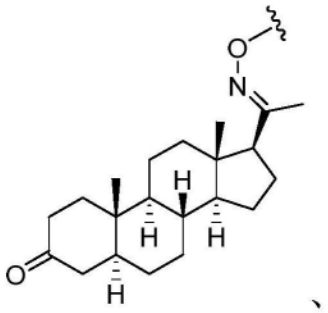
[0296] 本领域普通技术人员将会理解，表1中所示的某些脂质前药是前药的形式。因此，应当理解，本发明的脂质前药部分连接到治疗剂或其活性形式。为了清楚起见并且通过举例的方式，应当理解，所提供的脂质前药部分连接在孕烷神经甾体的任何可修饰的氧、硫或

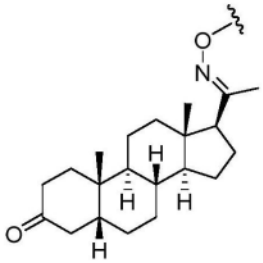
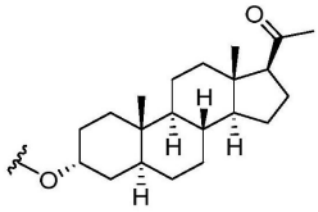
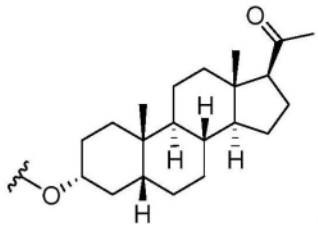
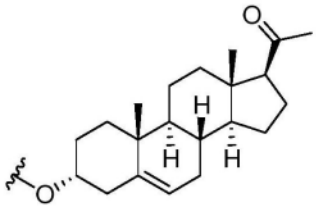
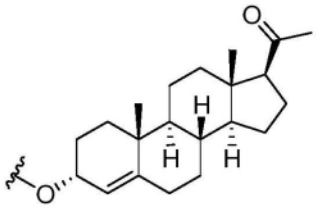
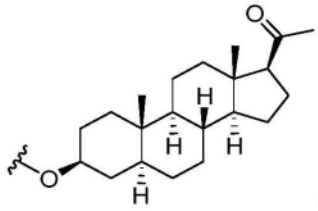
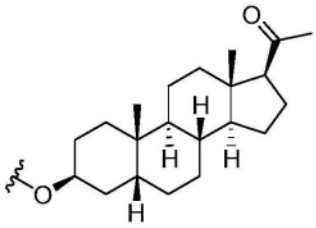
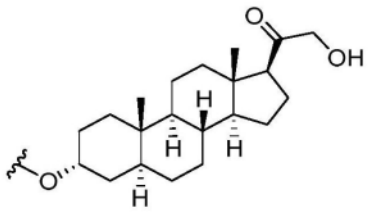
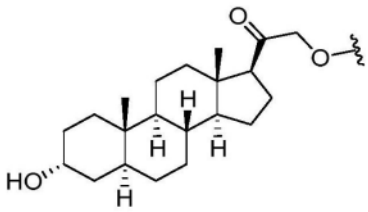
氮原子处。例如，别孕烷醇酮具有以下结构：

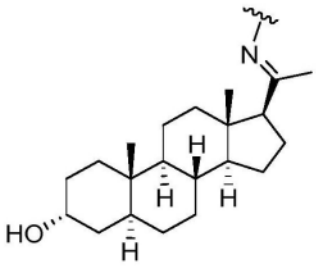
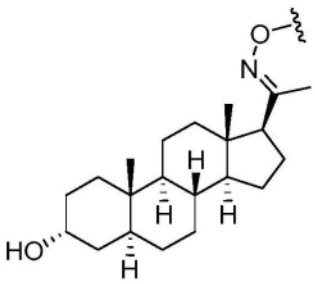
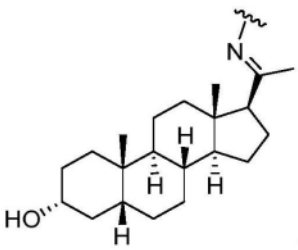
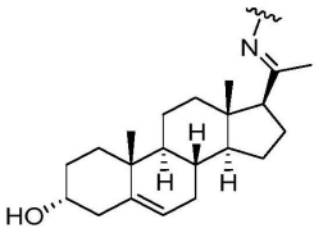
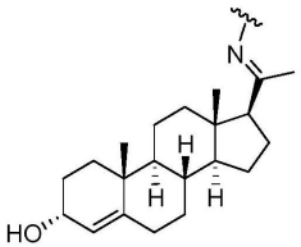
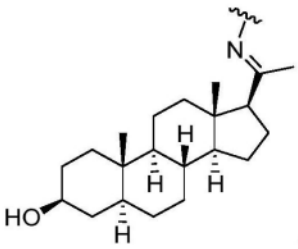
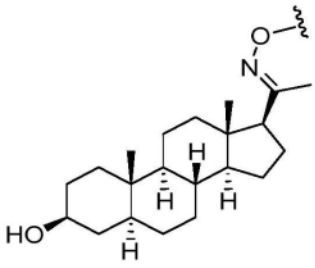
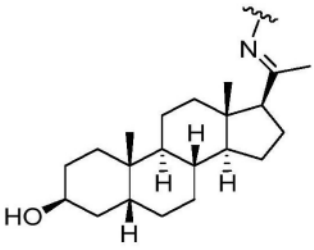
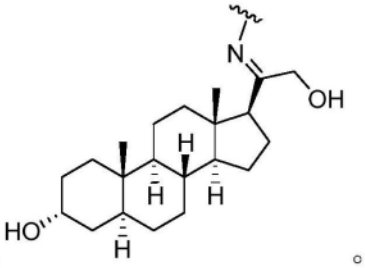
[0297] 

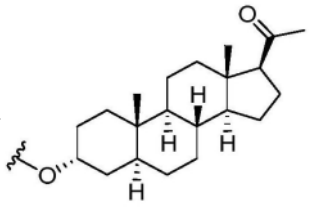
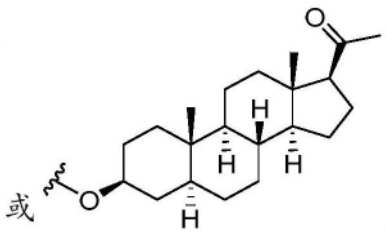
[0298] 并且可以例如通过其羟基(OH)基团或在另一个可化学修饰的位置如酮与脂质前药部分连接。

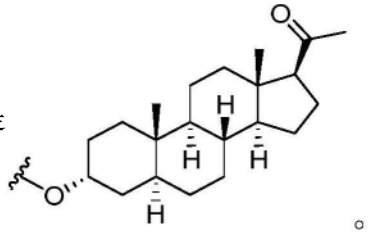
[0299] 如本文所用，对治疗剂 Tx 周围的括号的描述是指  部分在任何可用的可修饰的氮、氧或硫原子处共价连接至 Tx 为了清楚起见并且通过非限制性实例的方式，下面描述了以下治疗剂化合物结构中可用的可修饰的氮、氧或硫原子，其中每个波状键定义了与式I或本文描述的另一个式的连接点：

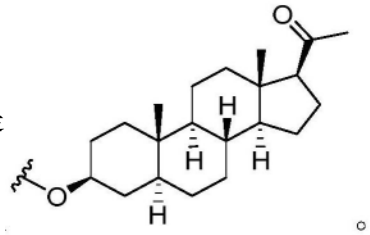



、
、
、
、
、
、
、
、
、

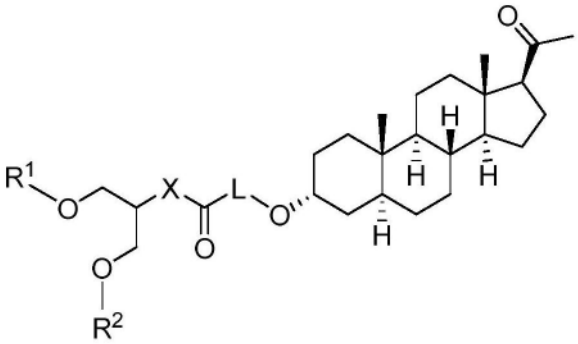
[0300] 
、
、
、
、
、
、
、
或
。

[0301] 在一些实施方案中，Tx是
或
。

[0302] 在一些实施方案中，Tx是。

[0303] 在一些实施方案中，Tx是。

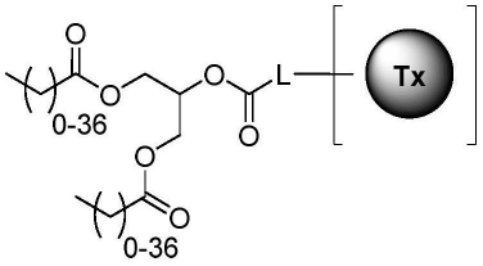
[0304] 在一些实施方案中，本发明提供了式I-a的化合物：

[0305] 

I-a

[0306] 或其药学上可接受的盐，其中L、R^1、R^2和X中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

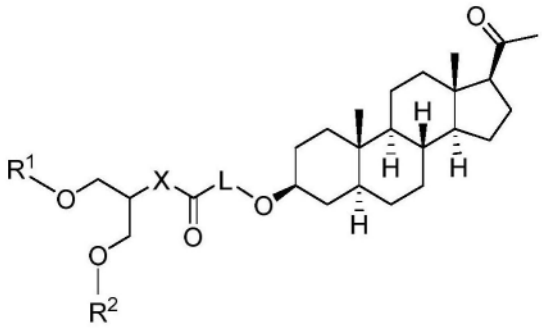
[0307] 在一些实施方案中，本发明提供了式I-b的化合物：

[0308] 

I-b

[0309] 或其药学上可接受的盐，其中L和Tx中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

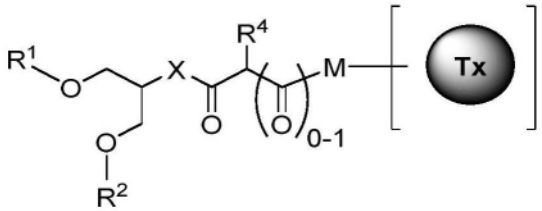
[0310] 在一些实施方案中，本发明提供了式I-c的化合物：

[0311] 

I-c

[0312] 或其药学上可接受的盐，其中L、R^1、R^2和X中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

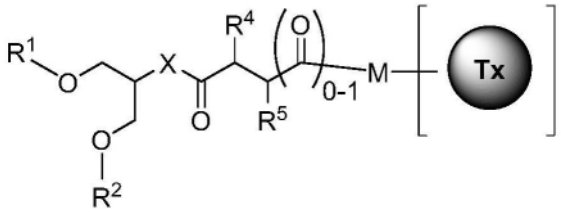
[0313] 在一些实施方案中，本发明提供了式I-d的化合物：

[0314] 

I-d

[0315] 或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^4、X、M和中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

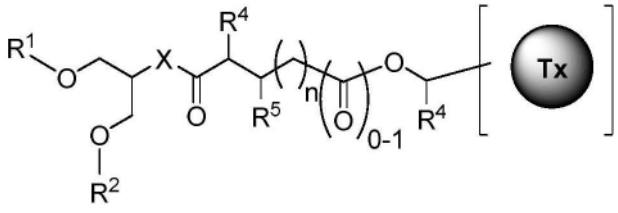
[0316] 在一些实施方案中，本发明提供了式I-e的化合物：

[0317] 

[0318] I-e

[0319] 或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^4、R^5、X、M和中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

[0320] 在一些实施方案中，本发明提供了式I-f的化合物：

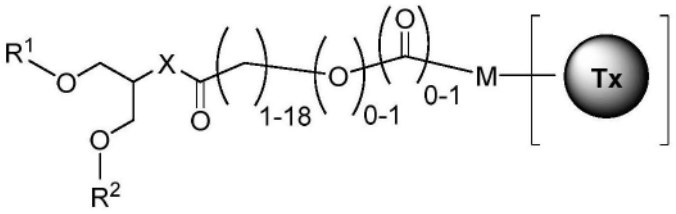
[0321] 

I-f

[0322] 或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^4、R^5、X、n和

中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

[0323] 在一些实施方案中，本发明提供了式I-g的化合物：

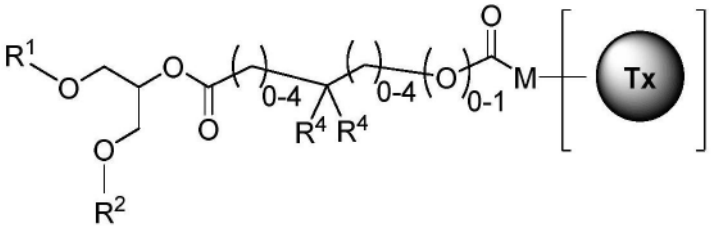
[0324] 

I-g

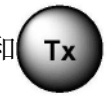
[0325] 或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、X、M和

中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

[0326] 在一些实施方案中，本发明提供了式I-h的化合物：

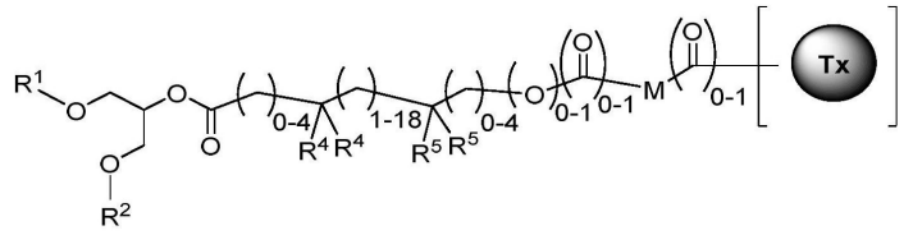
[0327] 

I-h

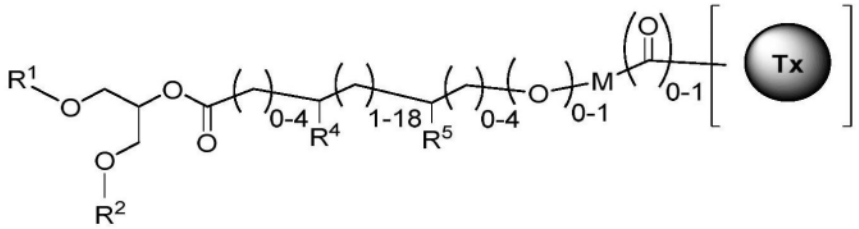
[0328] 或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^4、M和

中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

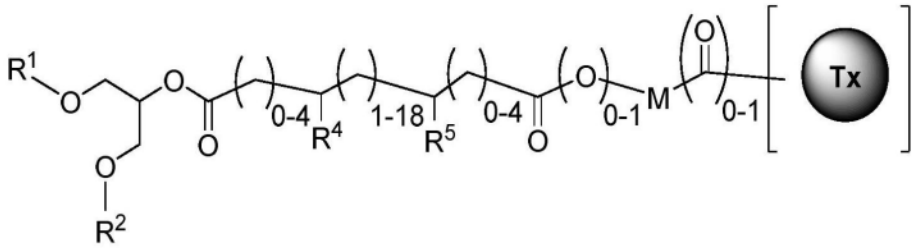
[0329] 在一些实施方案中，本发明提供了式VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、VIII-e、VIII-f或VIII-g的化合物：



VIII-a

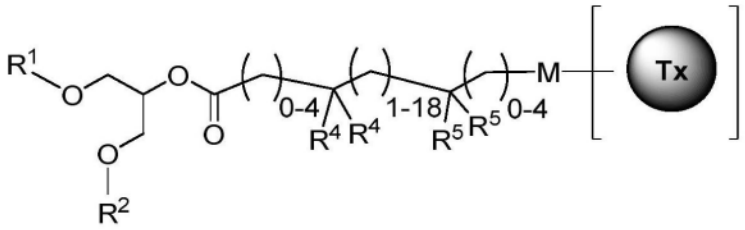


VIII-b

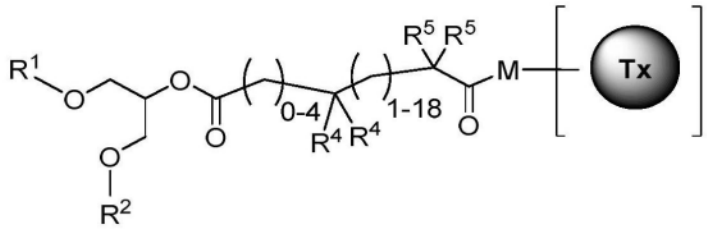


VIII-c

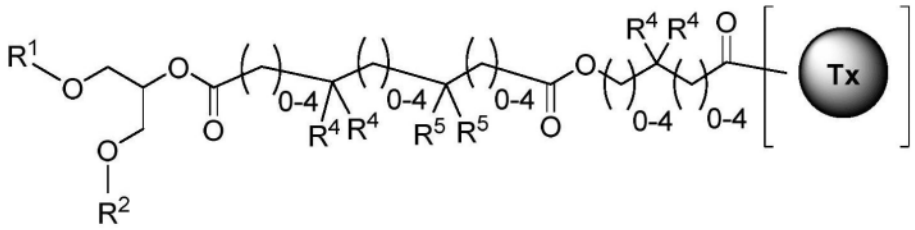
[0330]



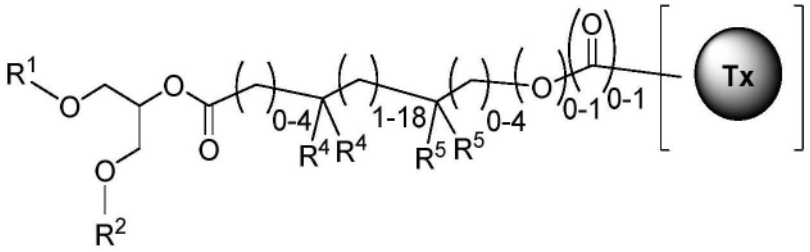
VIII-d



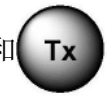
VIII-e



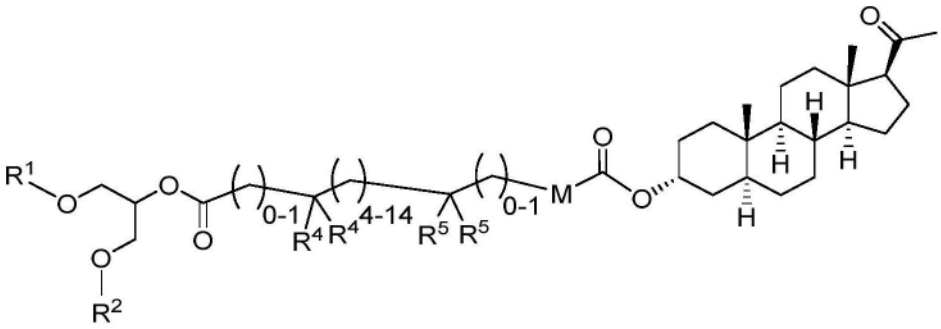
VIII-f

[0331] 

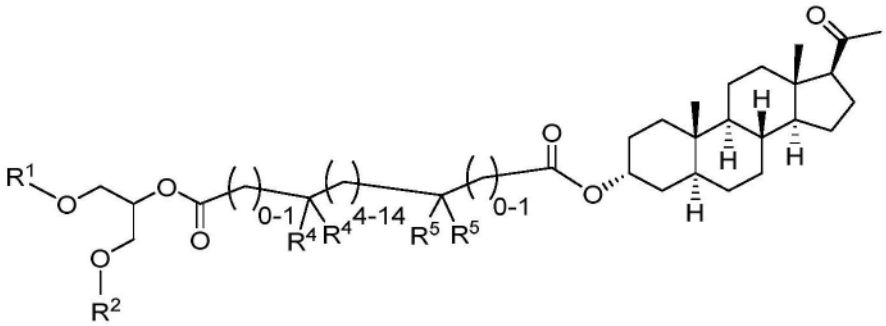
VIII-g

[0332] 或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^4、R^5、M和中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

[0333] 在一些实施方案中，本发明提供了式IX-a或IX-b的化合物：



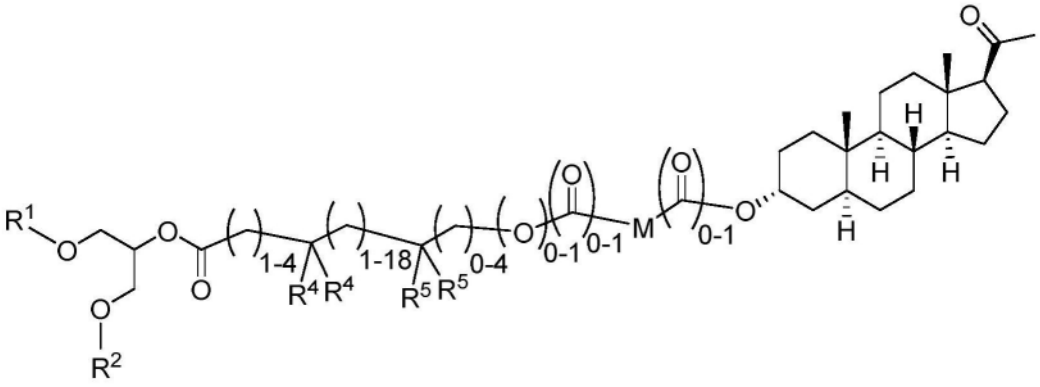
IX-a

[0334] 

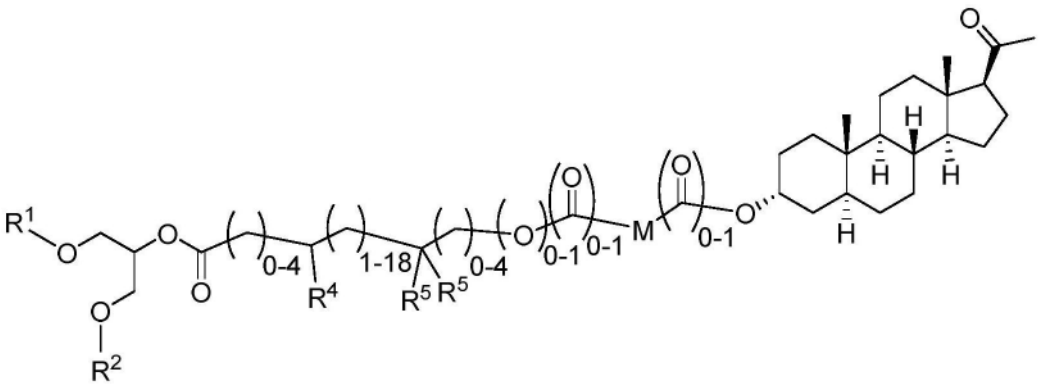
IX-b

[0335] 或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^4、R^5和M中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

[0336] 在一些实施方案中，本发明提供了式IX-c或IX-d的化合物：

[0337] 

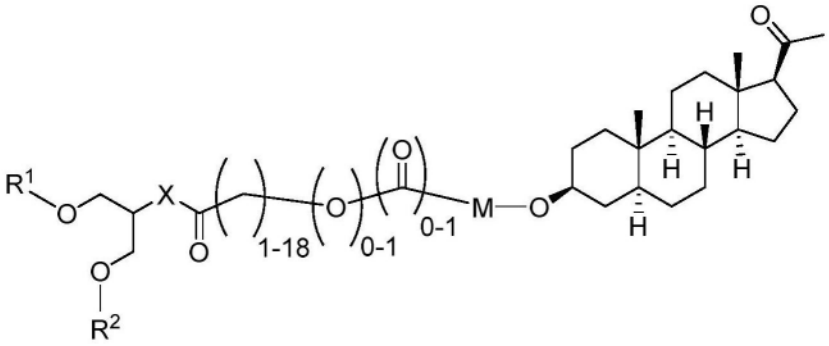
IX-c

[0338] 

IX-d

[0339] 或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^4、R^5和M中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

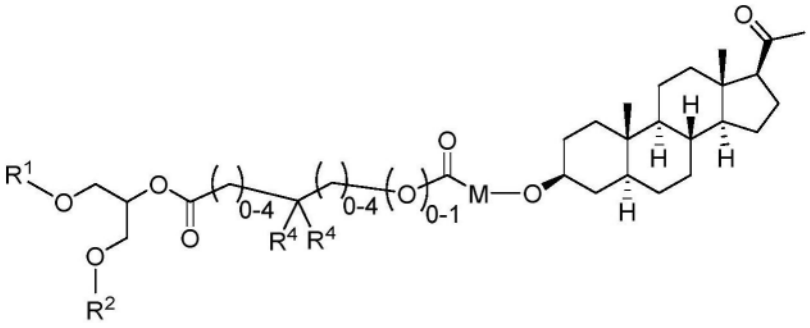
[0340] 在一些实施方案中，本发明提供了式X的化合物：

[0341] 

X

[0342] 或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、X和M中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

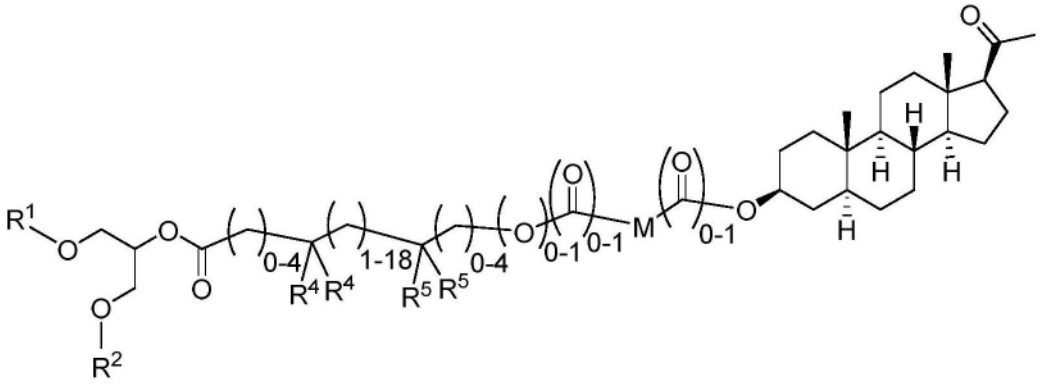
[0343] 在一些实施方案中，本发明提供了式XI的化合物：

[0344] 

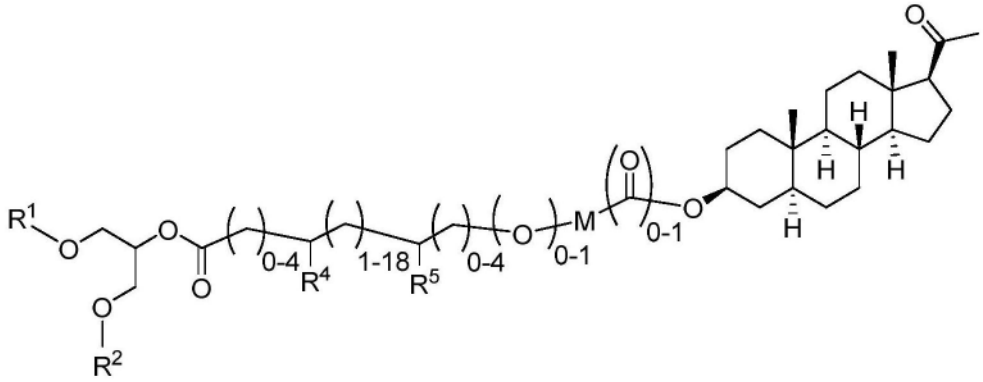
XI

[0345] 或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^4和M中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

[0346] 在一些实施方案中，本发明提供了式XII-a、XII-b、XII-c、XII-d、XII- e、XII-f或XII-g的化合物：

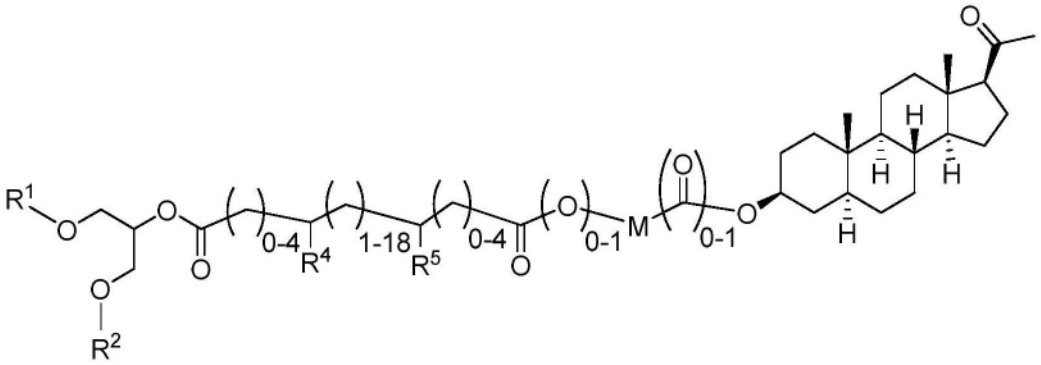


XII-a

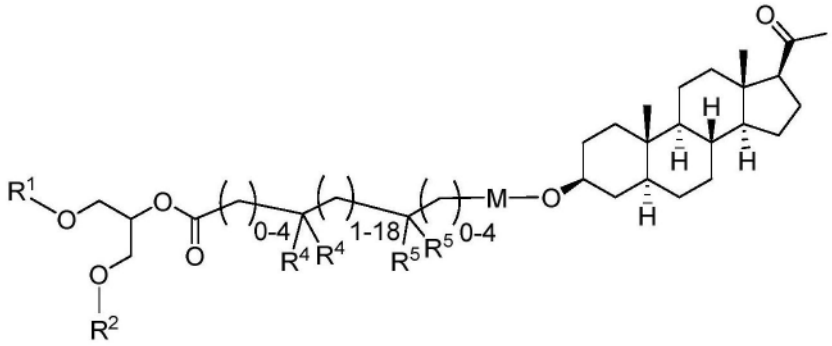


[0347]

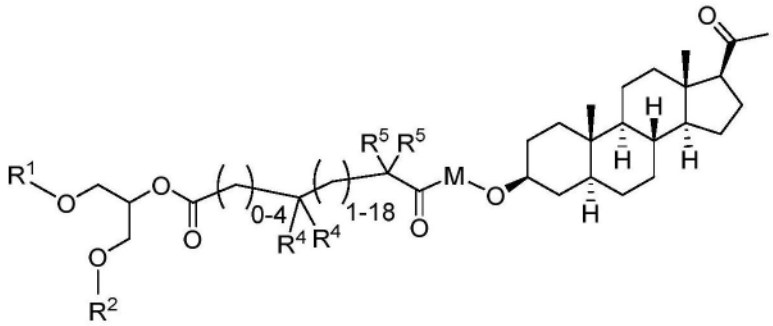
XII-b



XII-c

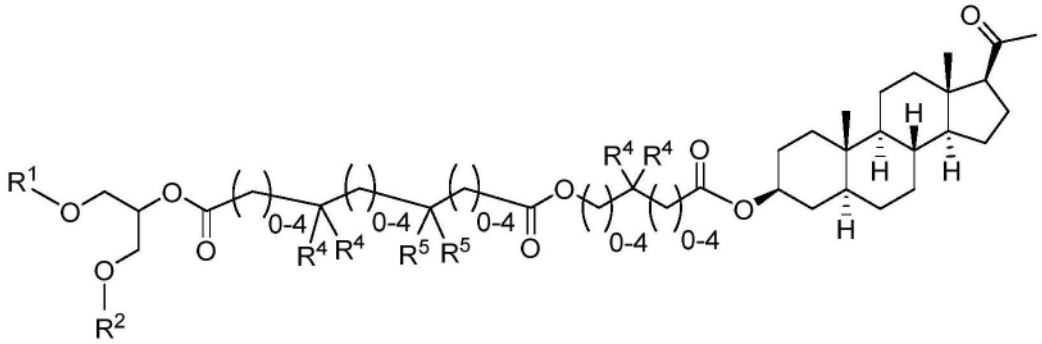


XII-d

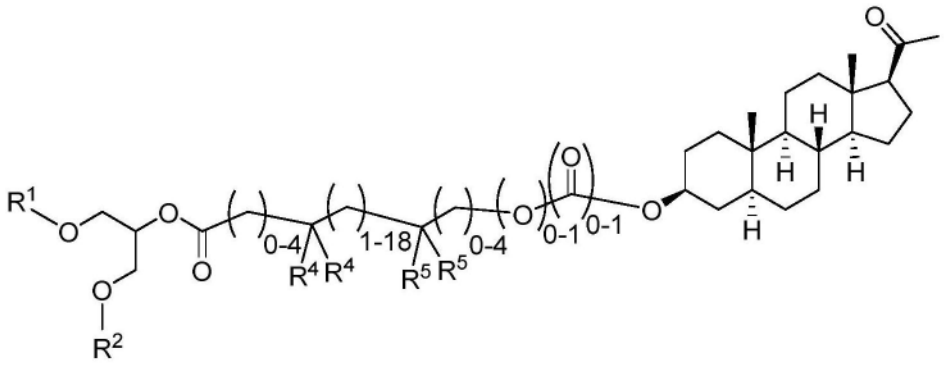


XII-e

[0348]



XII-f

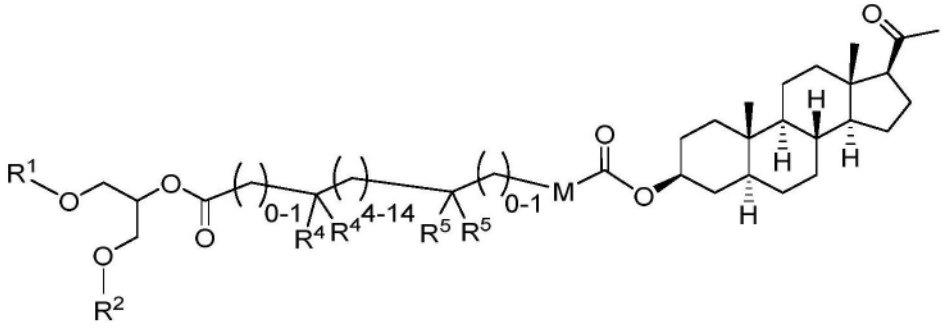


XII-g

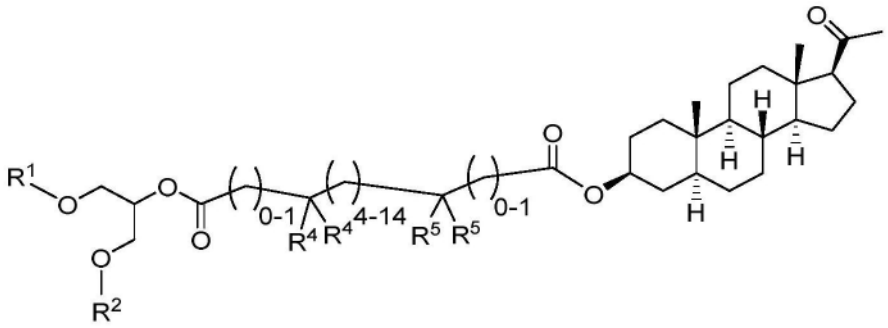
[0349] 或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^4、R^5和M中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

[0350] 在一些实施方案中，本发明提供了式XIII-a或XIII-b的化合物：

[0351]



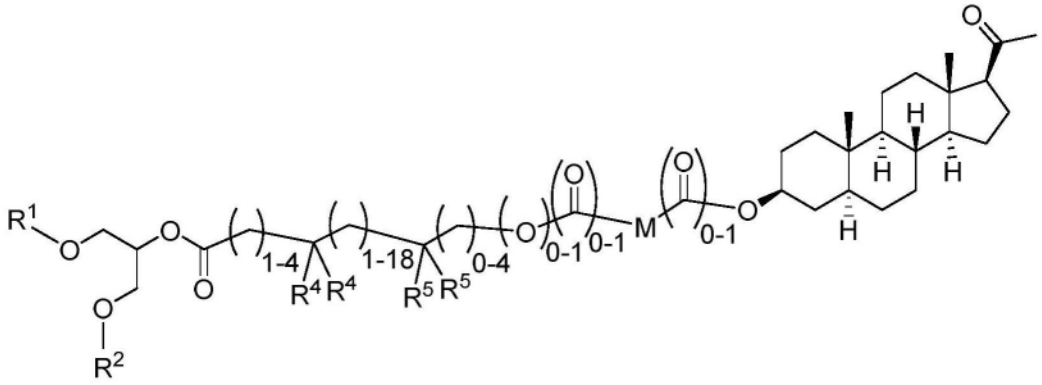
XIII-a

[0352] 

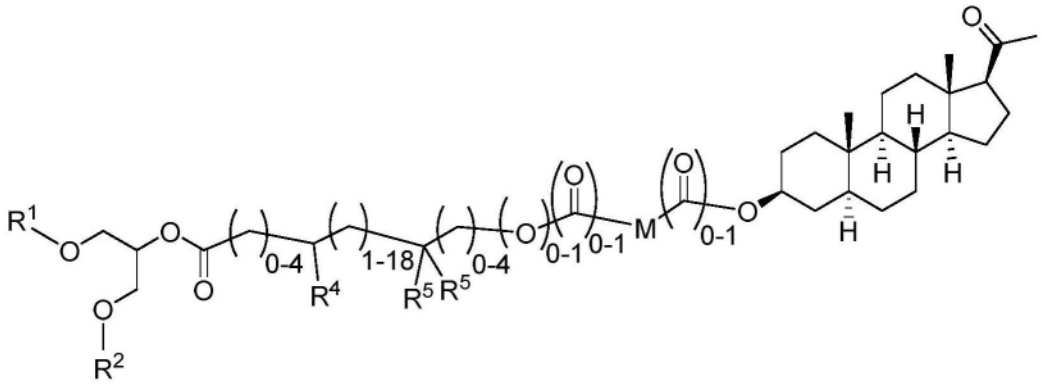
XIII-b

[0353] 或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^4、R^5和-M-中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

[0354] 在一些实施方案中，本发明提供了式XIII-c或XIII-d的化合物：



XIII-c

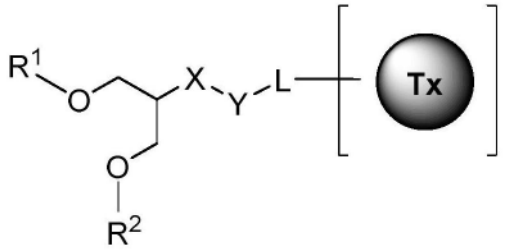
[0355] 

XIII-d

[0356] 或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^4、R^5和M中的每一个单独或组合地如上文所定义并在本文的实施方案中描述。

[0357] 在上述式中，当公开了一定范围的数字，例如0-4或1-18时，也具体公开了该范围内的单个整数。因此，上述0-4的范围包括0、1、2、3和4。范围1-18包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17和18。范围0-1包括0和1，即该基团任选存在。当式中公开了一个以上的范围时，每个范围独立地且任选地选自所公开的范围。例如，在上述式VIII-c中，0-4和1-18的范围各自彼此独立地变化。

[0358] 在另一方面，本发明提供了式XIV的化合物：

[0359] 

XIV

[0360] 或其药学上可接受的盐,其中:

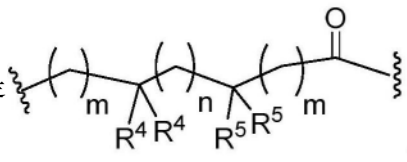
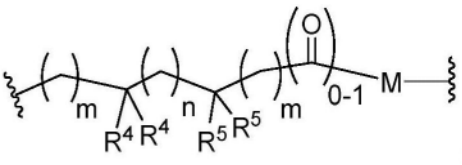
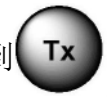
[0361] R^1和R^2各自独立地是氢或-C(O)R^3;

[0362] 每个R^3独立地是饱和或不饱和的、直链或支链的、任选取代的C_{1-37}烃链;

[0363] X是-O-;

[0364] Y是-C(O)-;

[0365] L是饱和或不饱和的、直链或支链的、任选取代的二价C_{3-20}烃链,其中 L的0-2个亚甲基单元独立地被-Cy-、-O-、-N(R)--S-、-OC(O)-、-C(O)O-或 -C(O)-替代;并且其中L的1个亚甲基单元任选地被-M-替代;或者

[0366] L是或,其中L的右手侧连接到;

[0367] 每个-Cy-独立地是具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-6元二价饱和、部分不饱和或芳环;

[0368] 每个R独立地是氢或任选取代的选自以下的基团:C_{1-6}脂族、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

[0369] 每个R^4和R^5独立地是氢、氘、卤素、-CN、-OR、-NR_2、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或任选被以下基团取代的C_{1-6}脂族基:-CN、- OR、-NR_2、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环,或C_{1-6}脂族基任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代;或

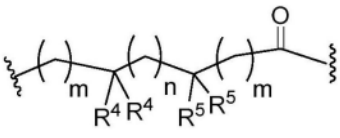
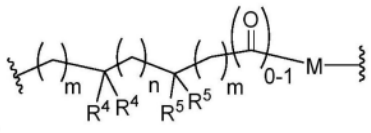
[0370] 连接到相同碳原子的R^4或R^5的两个例子与它们所连接的碳原子一起形成3-6元螺环饱和单环碳环或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3-6元螺环饱和杂环;

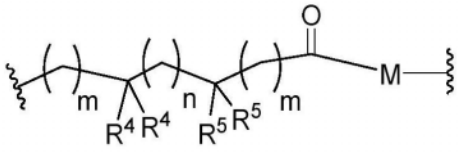
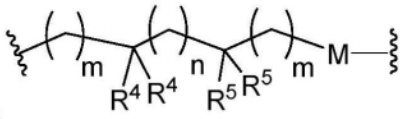
[0371] -M-是自降解基团;

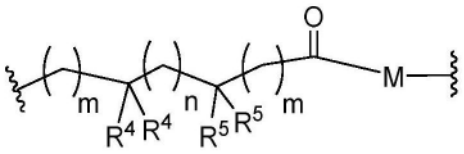
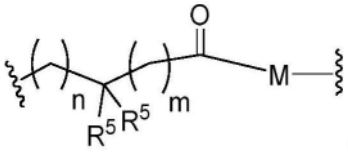
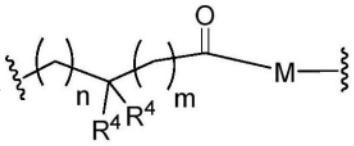
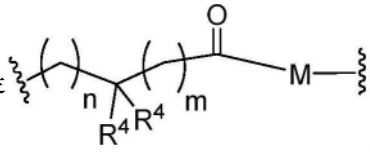
[0372] n是0-18;

[0373] 每个m独立地是0-6;并且

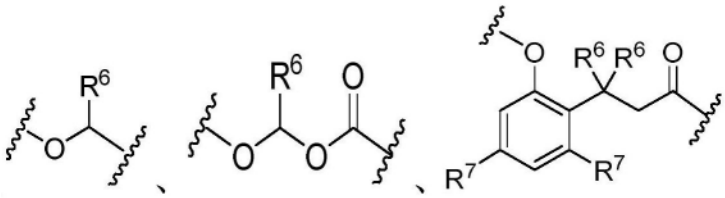
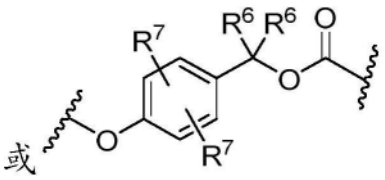
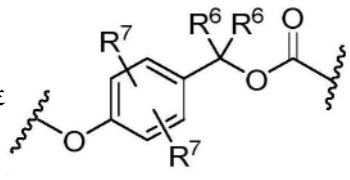
[0374] 是选自天然存在或非天然存在的孕烷神经甾体或其类似物或前药的治疗剂。

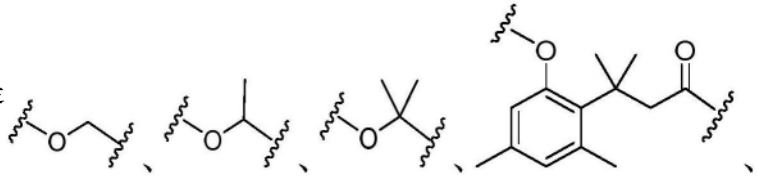
[0375] 在一些实施方案中,L是或。

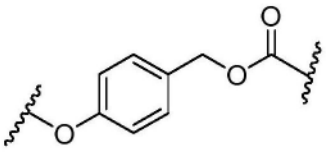
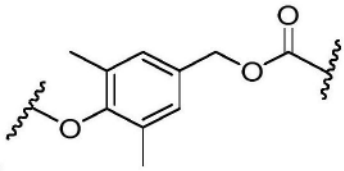
在一些实施方案中,L是或。

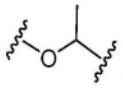
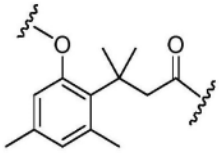
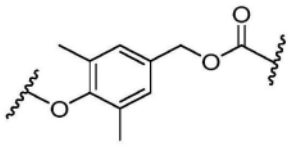
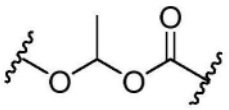
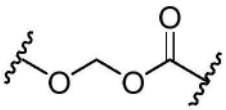
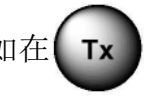
在一些实施方案中,L是。在一些实施方案中,L是。在一些实施方案中,L是。在一些实施方案中,L是。

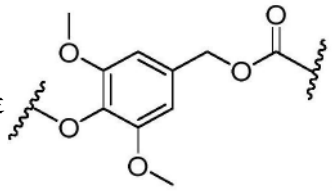
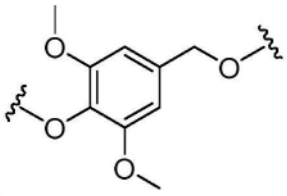
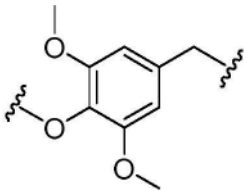
在一些实施方案中,n是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12;或0-12、0-10、0-8或0-6;或 1-12、1-10、1-8或1-6;或2-12、2-10、2-8或2-6;或0-4。在一些实施方案中,每个m独立地是0、1、2或3;或者每个m独立地是0或1。在一些实施方案中,每个m是0。在一些实施方案中,每个m是1。在一些实施方案中,每个m是0或1并且n是2-12。

[0376] 在一些实施方案中,-M-是。在一些实施方案中,-M-是或。

[0377] 在一些实施方案中,-M-是、、、、


或。

[0378] 在一些实施方案中，-M-是、或。在一些实施方案中，-M-是。在一些实施方案中，-M-是。在一些实施方案中，-M-的上述实施方案的右手侧连接到，诸如在的可用O原子处。

[0379] 在一些实施方案中，-M-是。在一些实施方案中，- M-是。在一些实施方案中，-M-是。在一些实施方案中，-M-的上述实施方案的右手侧连接到，诸如在的可用O原子处。

[0380] 在一些实施方案中，R^4的一个例子是氢，并且R^5的一个例子是氢。在一些实施方案中，每个R^4和R^5独立地是氢、氘、卤素、-CN或任选地被-OR 或1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代的C_{1-6}脂族。

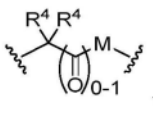
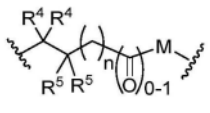
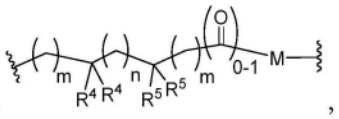
[0381] 在一些实施方案中，R^4或R^5的一个例子是C_{1-6}烷基，诸如C_{1-3}烷基，例如甲基。在一些实施方案中，R^4和R^5的两个例子各自独立地是C_{1-6}烷基，诸如C_{1-3}烷基，例如甲基。

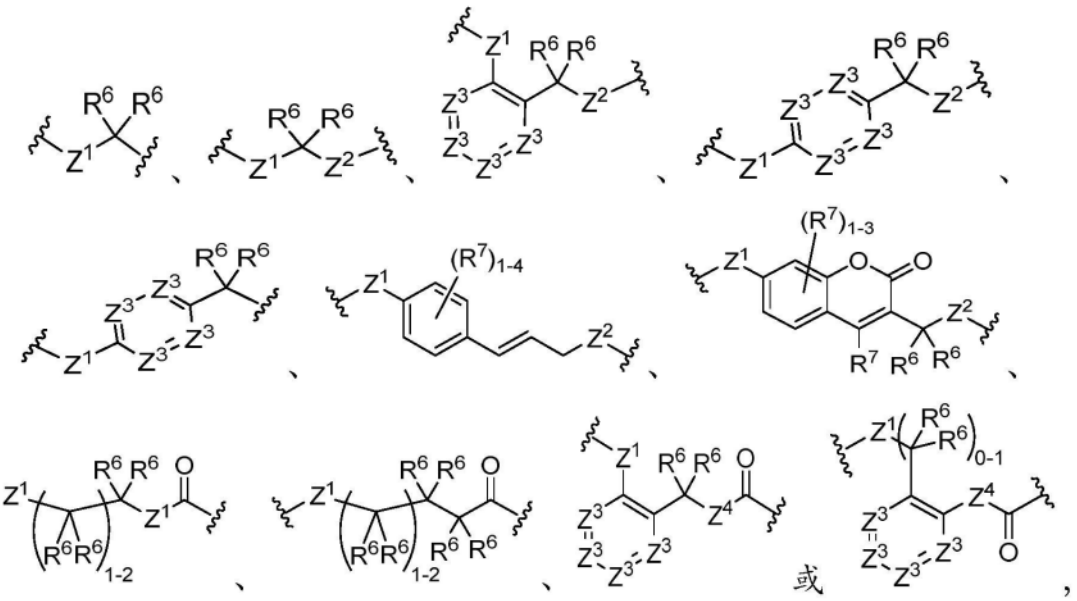
[0382] 在一些实施方案中，-M-存在。在一些实施方案中，-M-存在，并且R^4或 R^5中的至少一者不是氢。在一些实施方案中，-M-存在，并且R^4或R^5中的至少一者是C_{1-6}烷基，诸如C_{1-3}烷基，例如甲基。在一些实施方案中，-M-存在，并且R^4和R^5的至少两个例子独立地是C_{1-6}烷基，诸如C_{1-3}烷基，例如甲基。

[0383] 在一些实施方案中，-M-不存在。在一些实施方案中，-M-不存在，并且 R^4或R^5中的至少一者不是氢。在一些实施方案中，-M-不存在，并且R^4或 R^5中的至少一者是C_{1-6}烷基，诸如C_{1-3}烷基，例如甲基。在一些实施方案中， -M-不存在，并且R^4和R^5的至少两个例子独立地是C_{1-6}烷基，诸如C_{1-3}烷基，例如甲基。在一些实施方案中，存在R^4的两个例子、R^5的两个例子

或者R^4的一个例子以及R^5的一个例子;并且每个R^4和R^5独立地选自C_{1-6}烷基,诸如C_{1-3}烷基,例如甲基,其任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代。

[0384] 在一些实施方案中,Tx是别孕烷醇酮。在一些实施方案中,Tx是异别孕烷醇酮。

[0385] 在一些实施方案中,L是、或,其中L的右手侧或左手侧连接到Tx;并且 -M-是:

[0386] 

[0387] 其中每个R^6独立地选自氢、氘、C_{1-10}脂族、卤素或-CN;

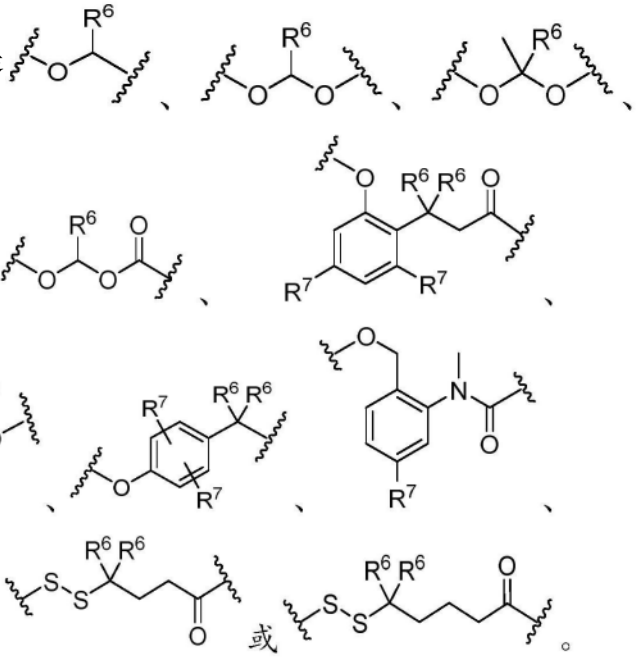
[0388] 每个R^7独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OR、$-NR_2$、$-NO_2$、-SR、3-8 元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1- 4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环,或任选地被以下基团取代的C_{1-6}脂族基:-CN、-OR、$-NR_2$、-SR、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8- 10元双环杂芳环,或C_{1-6}脂族任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代;

[0389] 每个Z^1独立地选自-O-、-NR-或-S-;

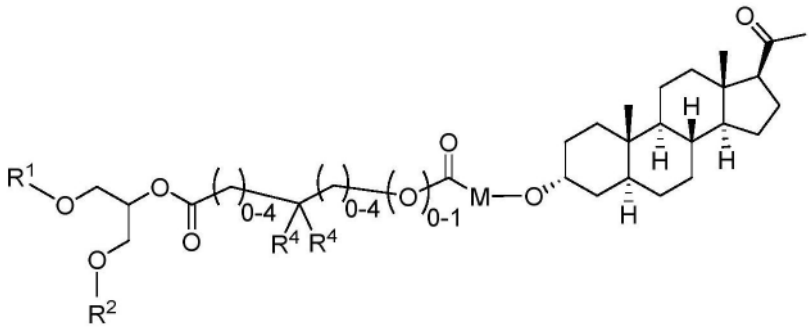
[0390] 每个Z^2独立地选自-O-、-NR-、-S-、-OC(O)-、-NRC(O)O-或-OC(O)NR-;

[0391] 每个Z^3独立地选自=N-或=C(R^7)-;并且

[0392] 每个Z^4独立地选自-O-、-NR-、-S-、$-C(R^6)_2-$或共价键。

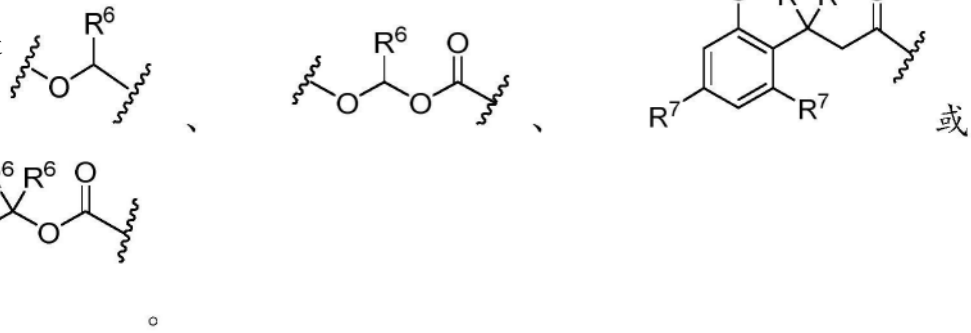
[0393] 在一些实施方案中，并且-M-是或。

[0394] 在另一方面，本文提供了式XV的化合物：

[0395] 或其药学上可接受的盐，其中：

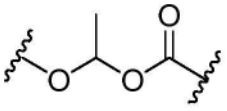
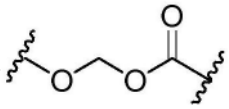
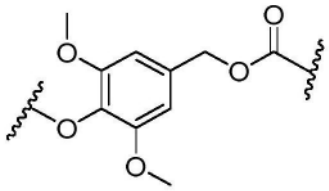
[0396] R^1和R^2中的每一者独立地是脂肪酸；

[0397] 每个R^4独立地是氢、氘、卤素、-CN或任选地被卤素、-CN、-OR、-NR_2或-SR取代的C_{1-6}脂族基；并且

[0398] -M-是。

[0399] 在式XV的一些实施方案中，R^1和R^2中的每一者是庚酸。在式XV的一些实施方案中，R^1和R^2中的每一者是辛酸。在式XV的一些实施方案中，R^1和R^2中的每一者是壬酸。

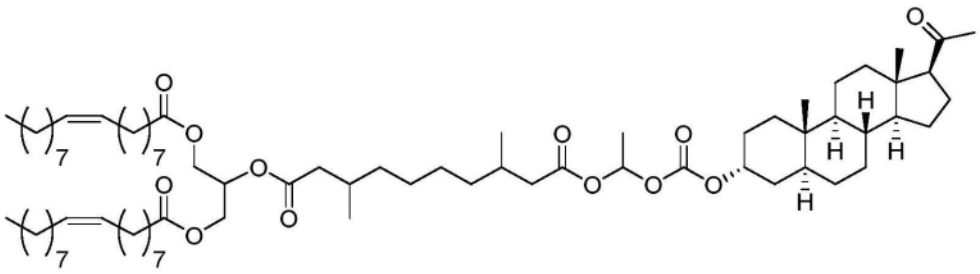
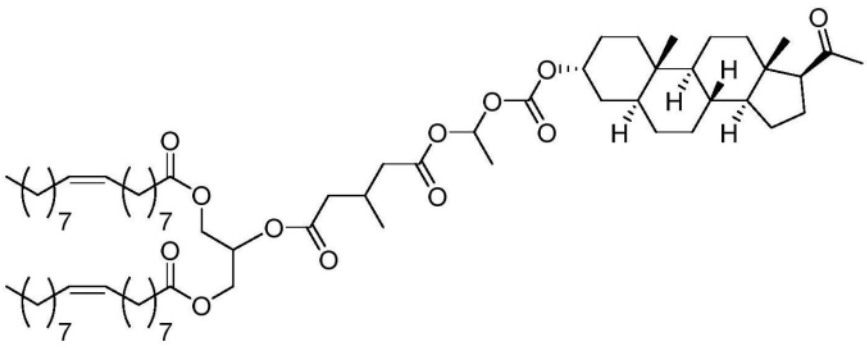
[0400] 在式XV的一些实施方案中，每个R^4是氢。在式XV的一些实施方案中，每个R^4是甲基。

[0401] 在式XV的一些实施方案中，-M-是 在式XV的一些实施方案中，-M-是 在式XV的一些实施方案中，-M-是

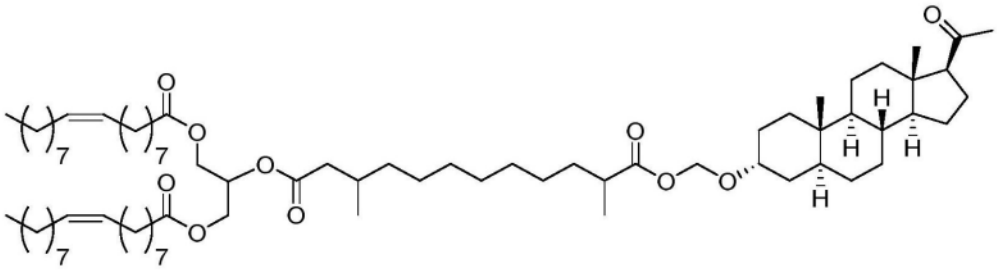
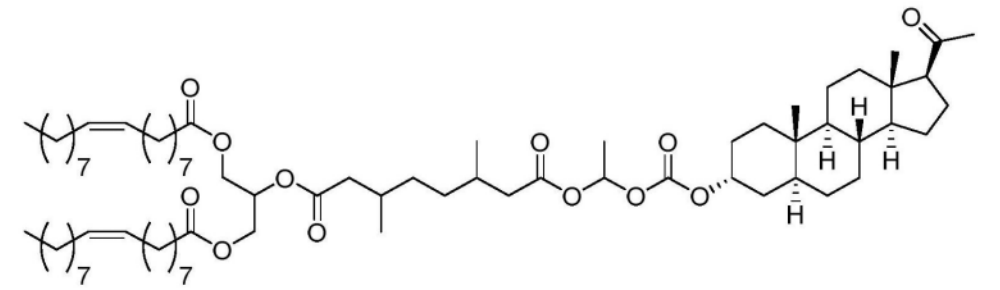
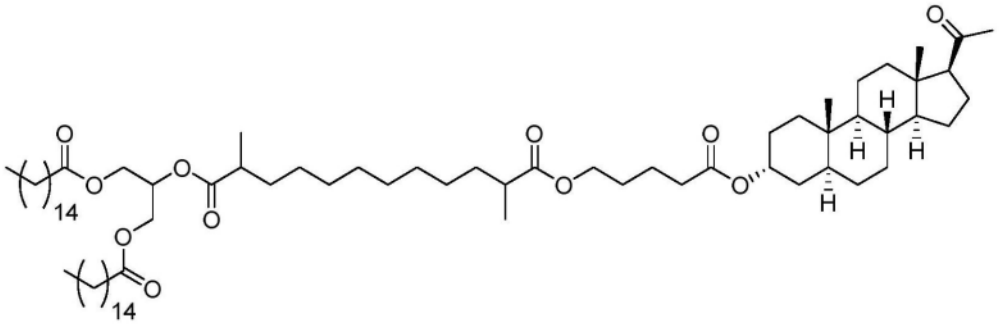
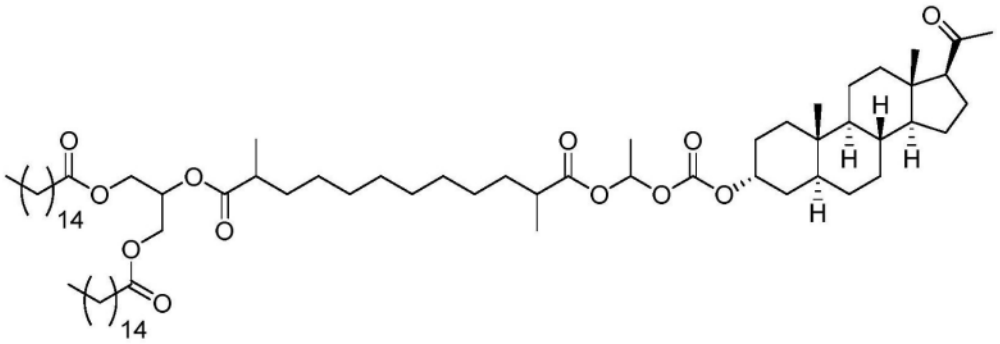
[0402] 在一方面，本发明提供了表1中所示的脂质前药化合物：

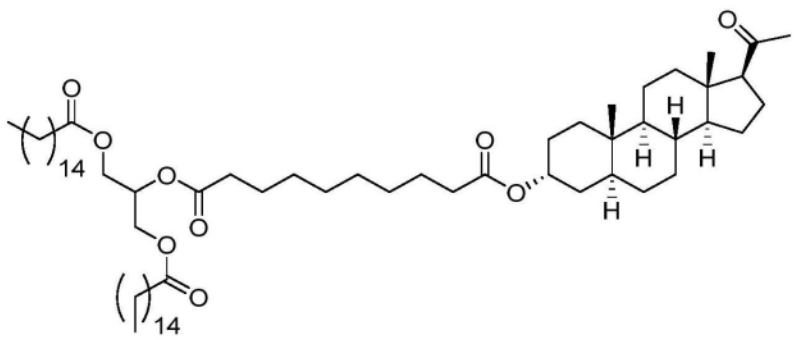
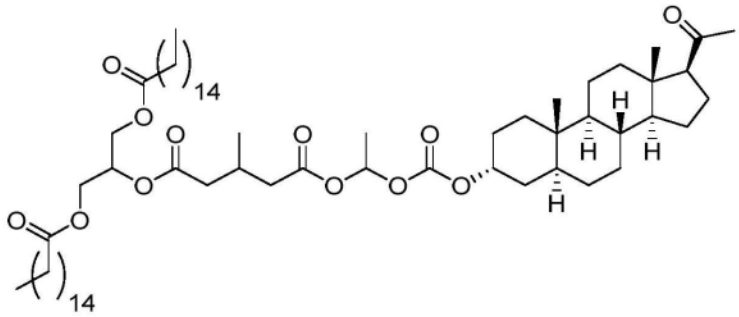
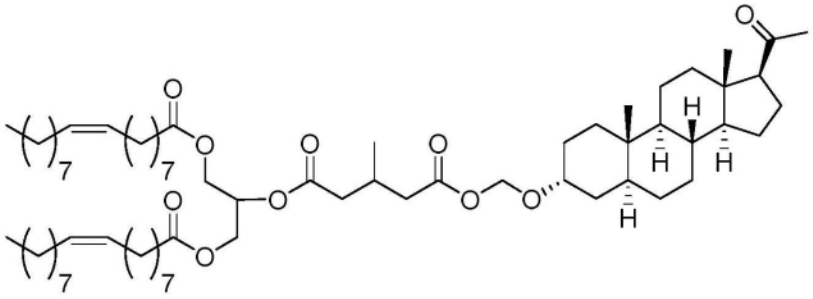
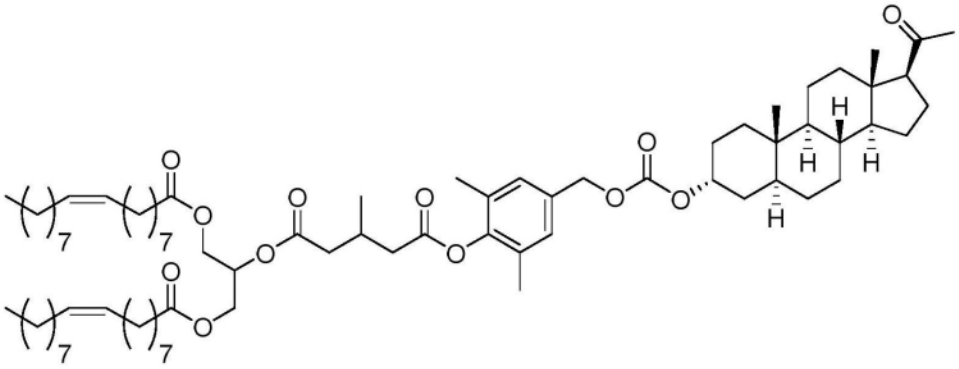
[0403] 表1：示例性化合物

[0404]

ALL-CMSI-C10b'bMe-2-TG-油酸酯 
I-1
ALL-CMSI-C5bMe-2-TG-油酸酯 
I-2

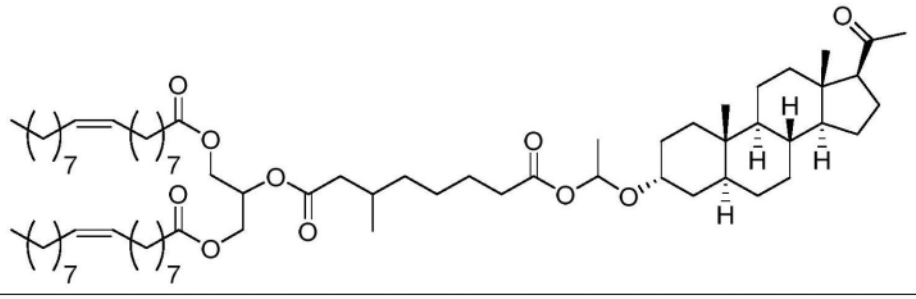
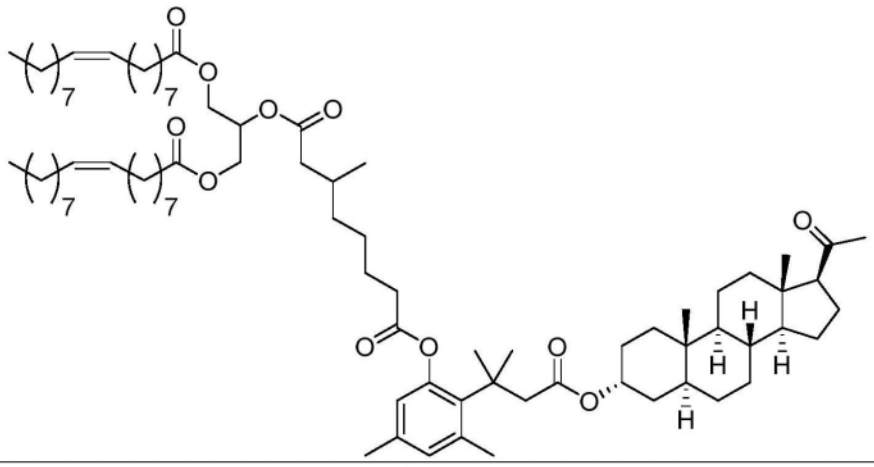
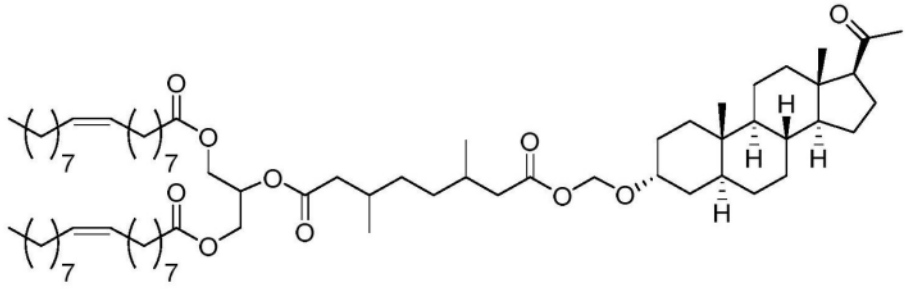
[0405]

ALL-ASI-C12a'bMe-2-TG-油酸酯

I-3
ALL-CMSI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯

I-4
ALL-FSI5-C12a'aMe-2-TG

I-5
ALL-CMSI-C12a'aMe-2-TG

I-6

ALL-C10-2-TG 
I-7
ALL-CMSI-C5bMe-2-TG 
I-8
ALL-ASI-C5bMe-2-TG-油酸酯 
I-9
ALL-CDMPHB-C5bMe-2-TG-油酸酯 
I-10

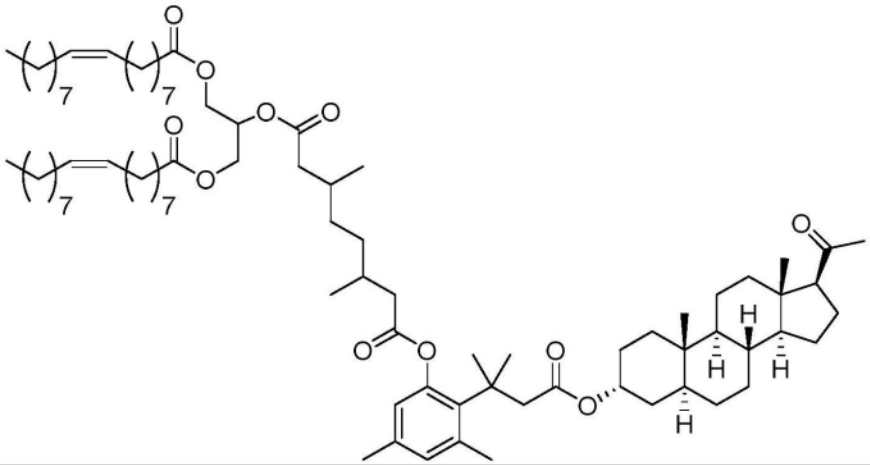
[0406]

[0407]

ALL-MASI-C8bMe-2-TG-油酸酯 
I-11
ALL-TML-C8bMe-2-TG 油酸酯 
I-12
ALL-ASI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯 
I-13

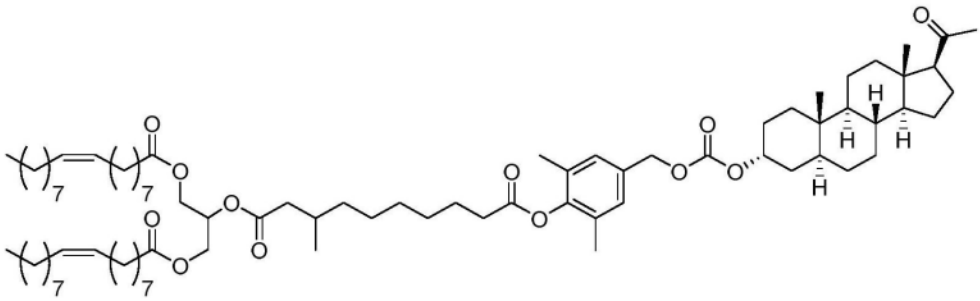
[0408]

ALL-TML-C8b'bMe-2-TG 油酸酯



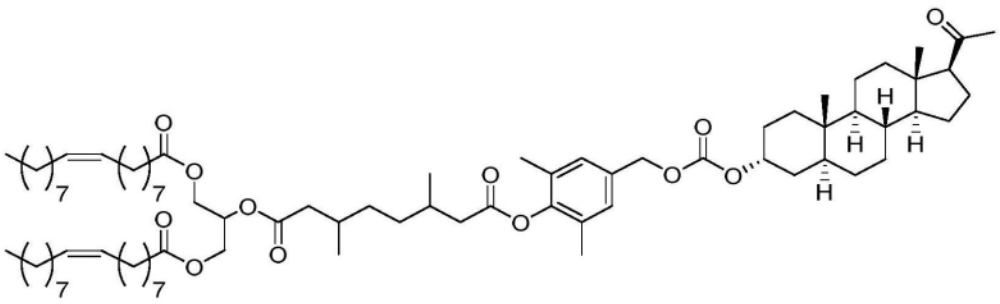
I-14

ALL-CDMPHB-C10bMe-2-TG-油酸酯



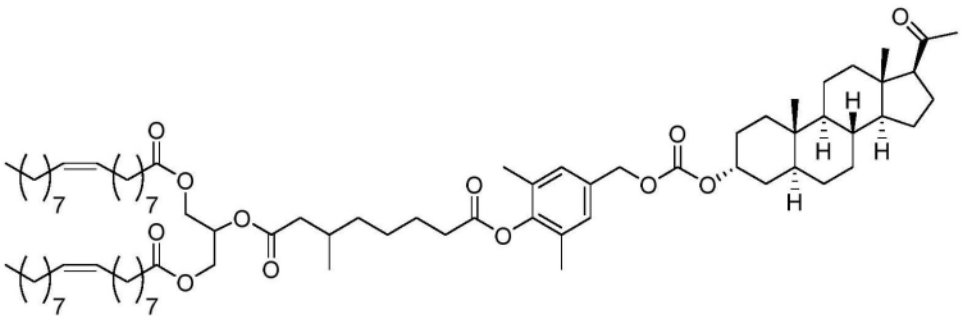
I-15

ALL-CDMPHB-C8b'bMe-2-TG-油酸酯

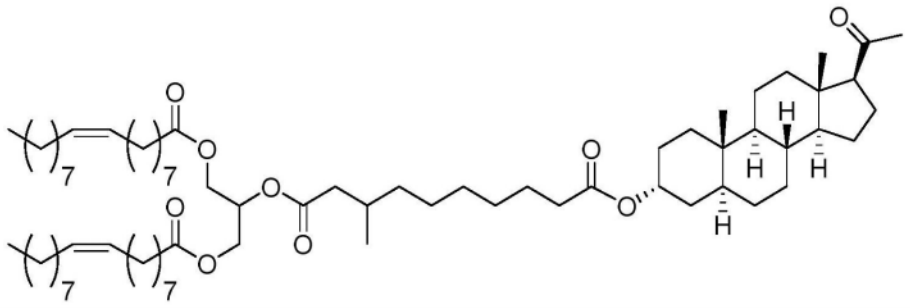
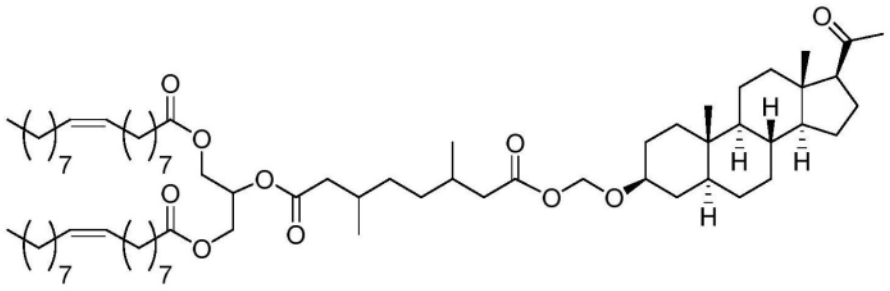


I-16

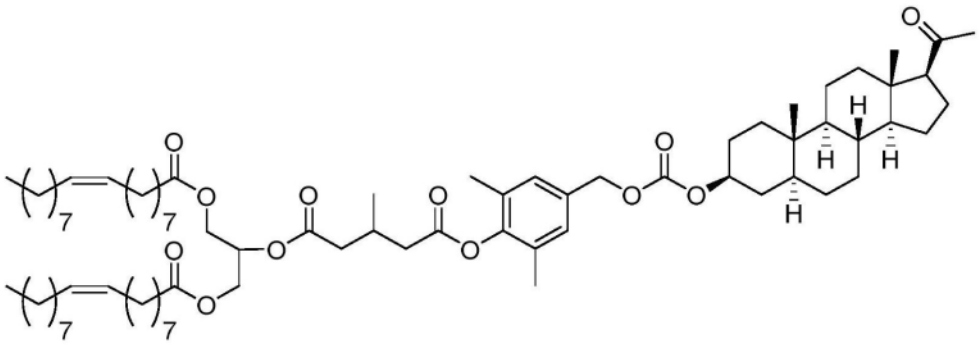
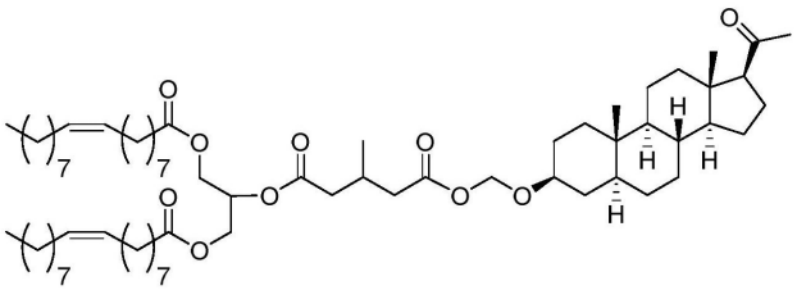
ALL-CDMPHB-C8bMe-2-TG-油酸酯



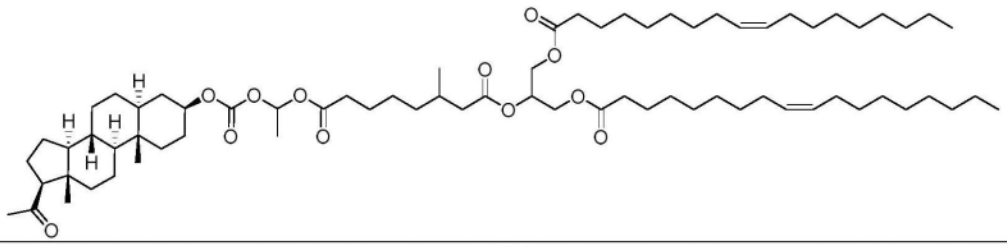
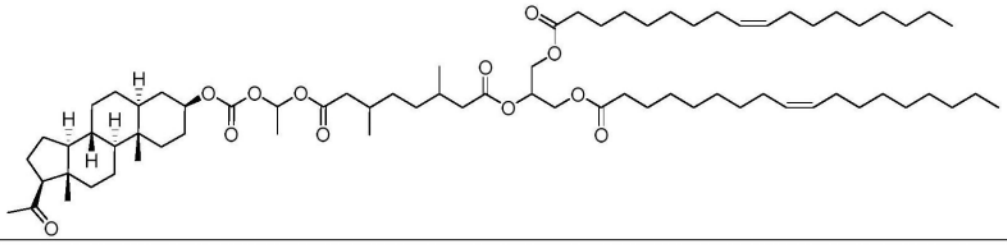
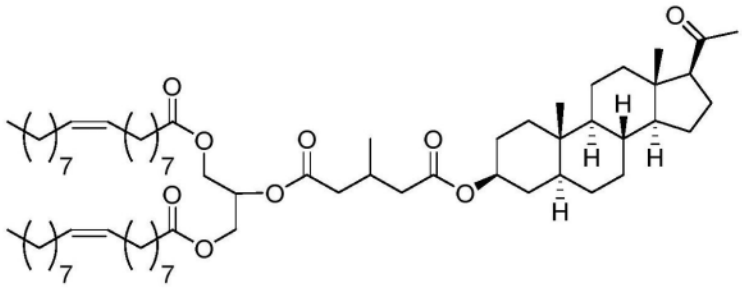
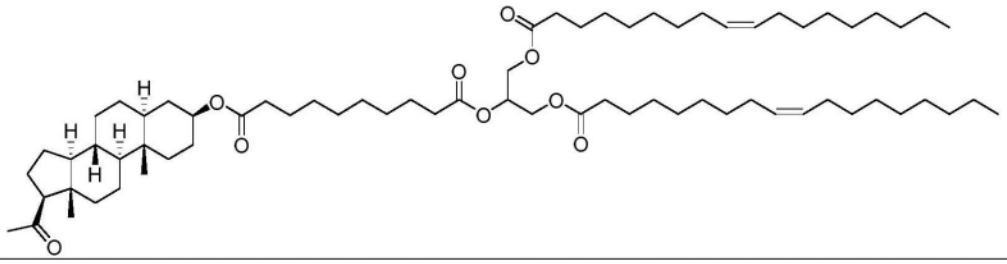
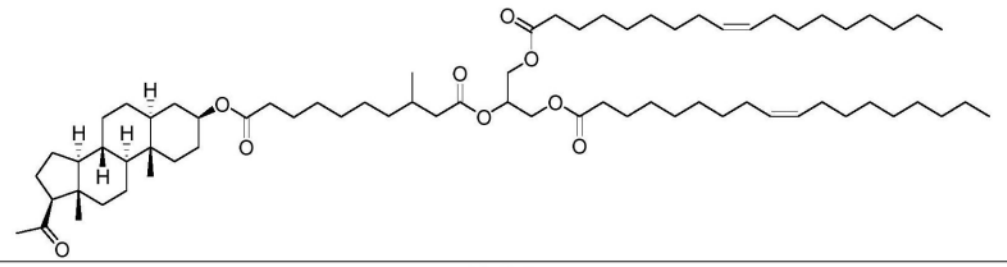
I-17

ALL-C10bMe-2-TG-油酸酯 
I-18
IAL-ASI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯 
I-19

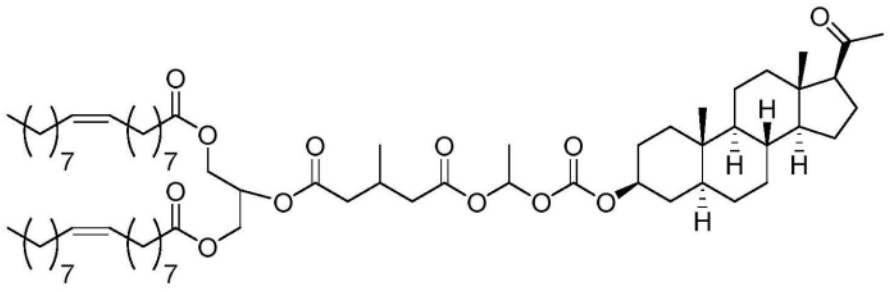
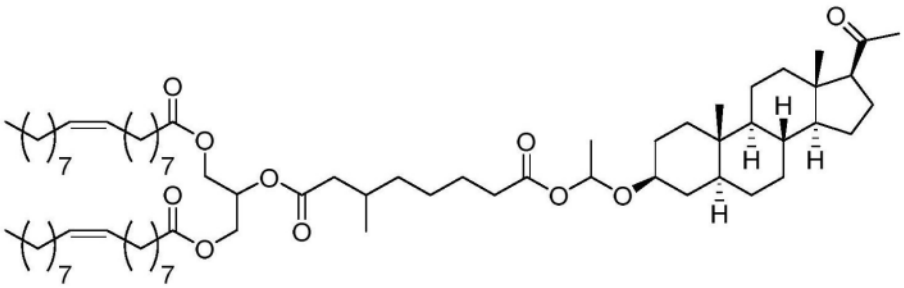
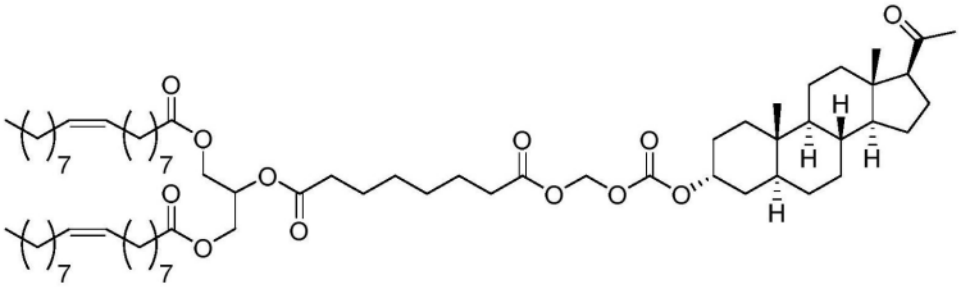
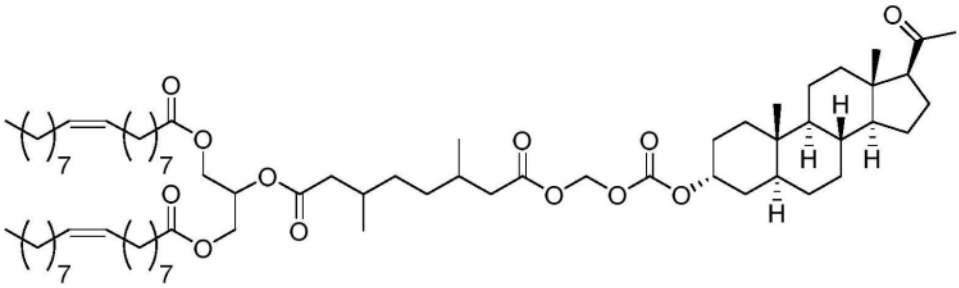
[0409]

IAL-CDMPHB-C5bMe-2-TG-油酸酯 
I-20
IAL-ASI-C5bMe-2-TG-油酸酯 
I-21

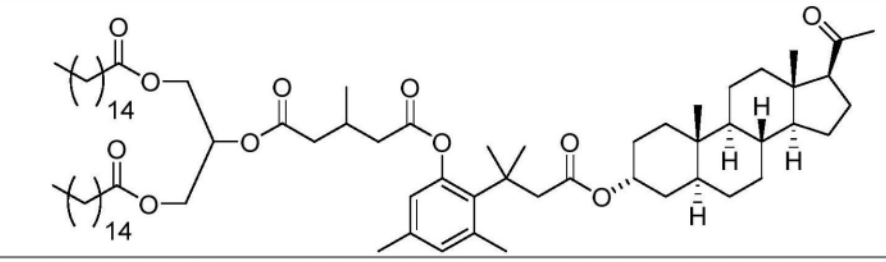
[0410]

IAL-CMSI-C8bMe-2-TG-油酸酯 
I-22
IAL-CMSI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯 
I-23
IAL-C5bMe-2-TG-油酸酯 
I-24
IAL-C10-2-TG-油酸酯 
I-25
IAL-C10bMe-2-TG-油酸酯 
I-26

[0411]

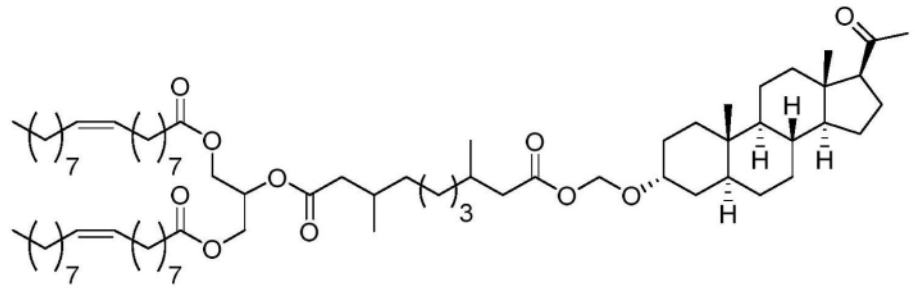
IAL-CMSI-C5bMe-2-TG-油酸酯 
I-27
IAL-MASI-C8bMe-2-TG-油酸酯 
I-28
ALL-CASI-C8-2-TG-油酸酯 
I-29
ALL-CASI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯 
I-30
ALL-TML-C5bMe-2-TG

[0412]



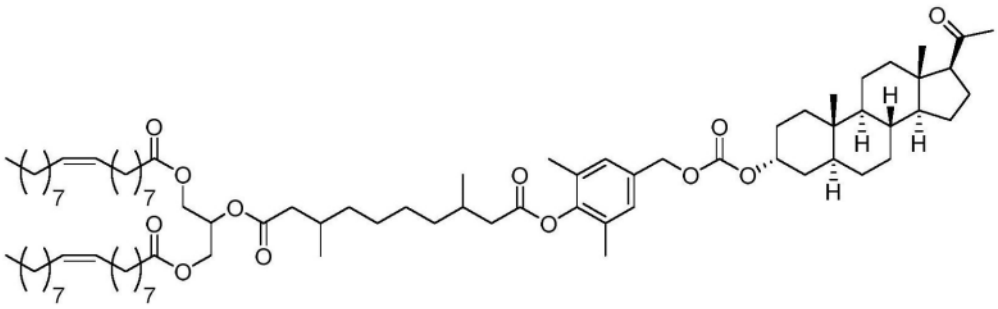
I-31

ALL-ASI-C10b'bMe-2-TG-油酸酯



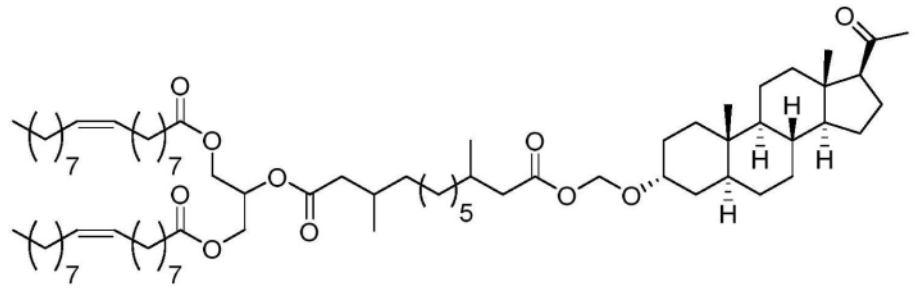
I-32

ALL-CDMPHB-C10b'bMe-2-TG-油酸酯



I-33

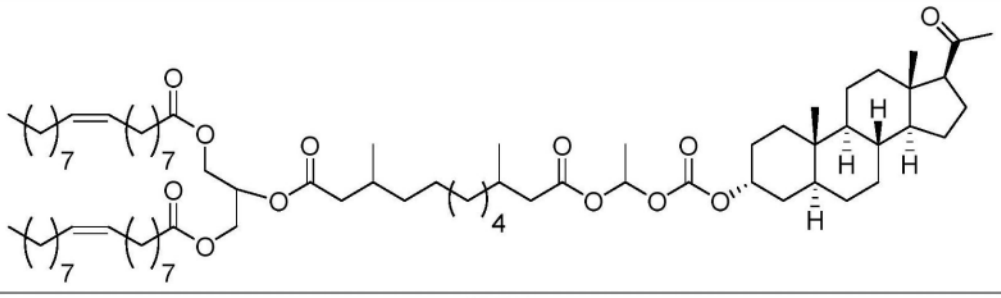
ALL-ASI-C12b'bMe-2-TG-油酸酯



I-34

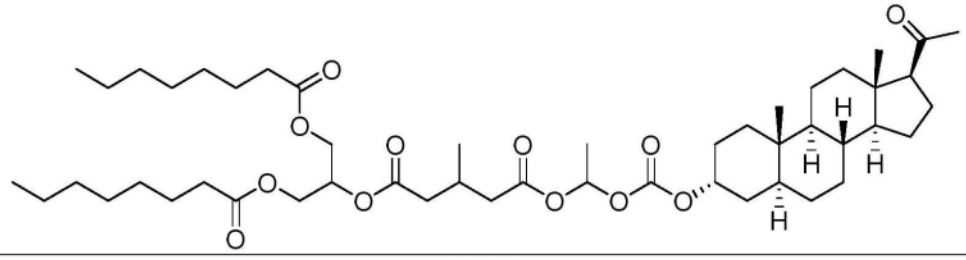
ALL-CMSI-C12b'bMe-2-TG-油酸酯

[0413]



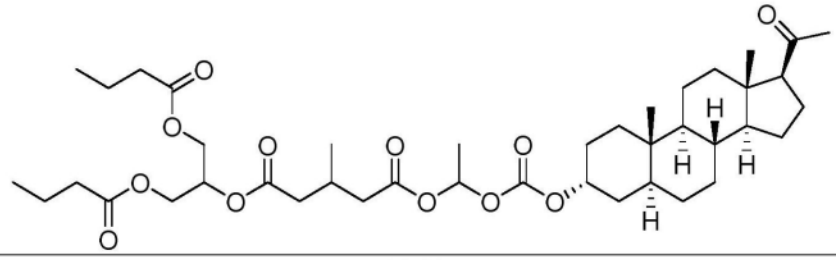
I-35

ALL-CMSI-C5bMe-2-TG-辛酸酯



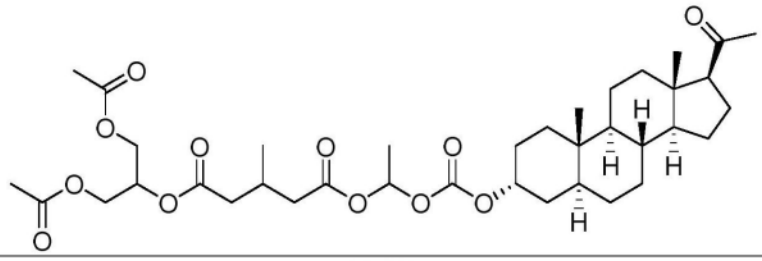
I-36

ALL-CMSI-C5bMe-2-TG-丁酸酯



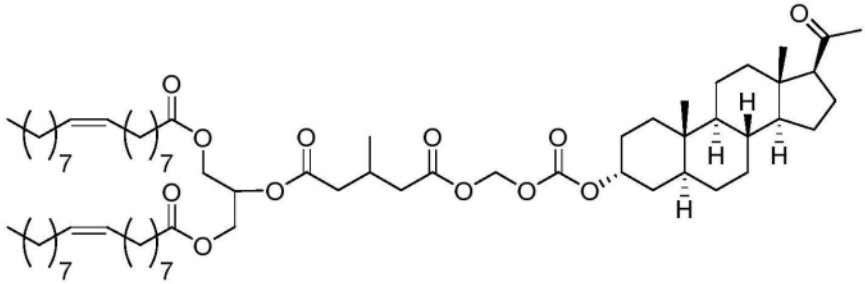
I-37

ALL-CMSI-C5bMe-2-TG-乙酸酯

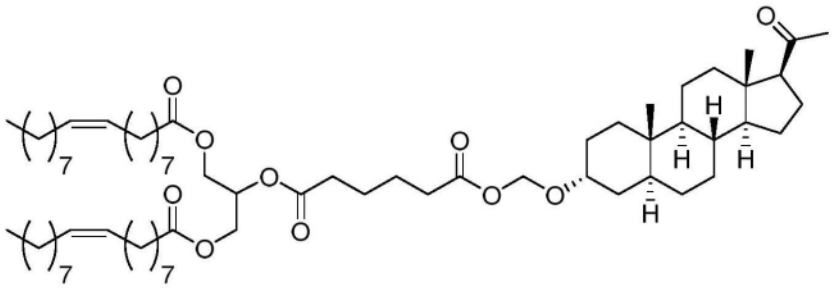
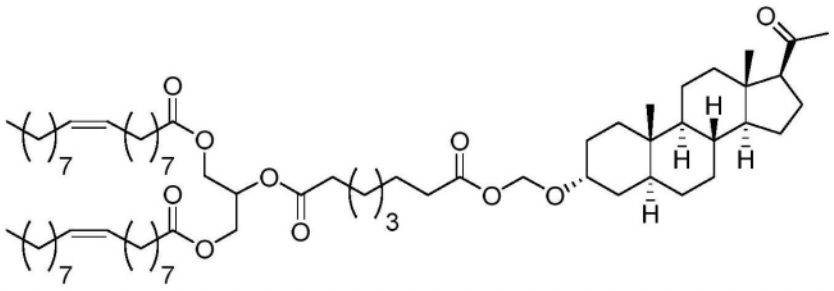
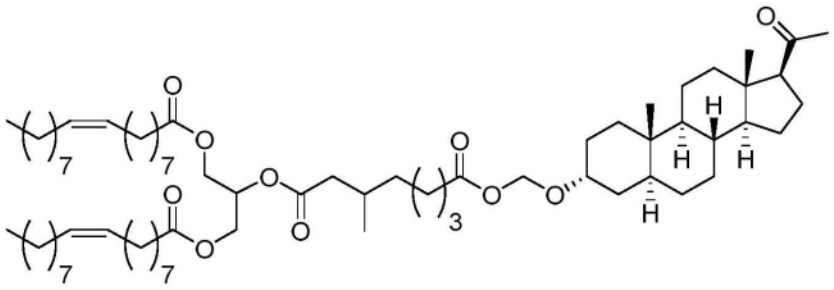
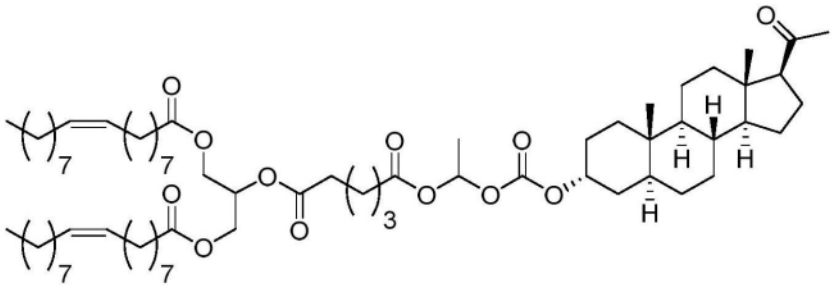


I-38

ALL-CASI-C5bMe-2-TG-油酸酯

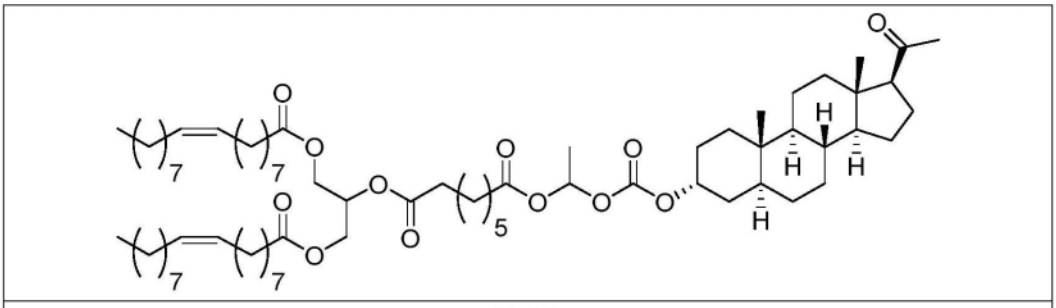


I-39

ALL-ASI-C6-2-TG-油酸酯 
I-40
ALL-ASI-C8-2-TG-油酸酯 
I-41
ALL-ASI-C8bMe-2-TG-油酸酯 
I-42
ALL-CMSI-C6-2-TG-油酸酯 
I-43
ALL-CMSI-C8-2-TG-油酸酯

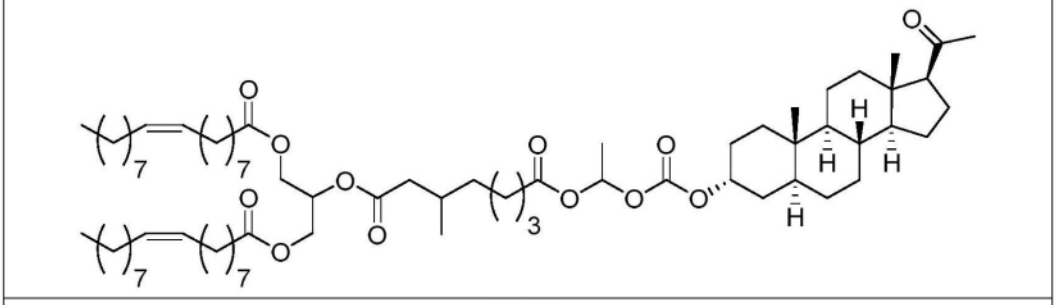
[0414]

[0415]



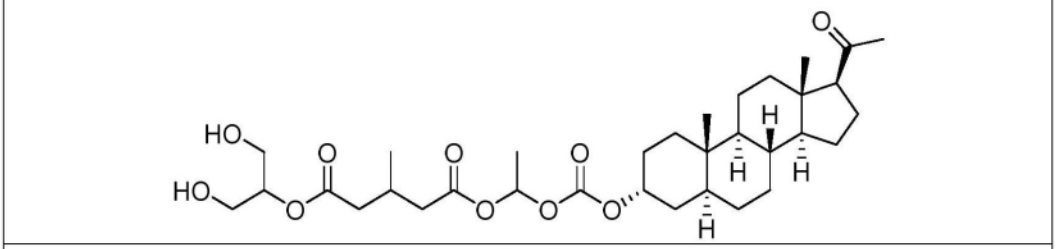
I-44

ALL-CMSI-C8bMe-2-TG-油酸酯



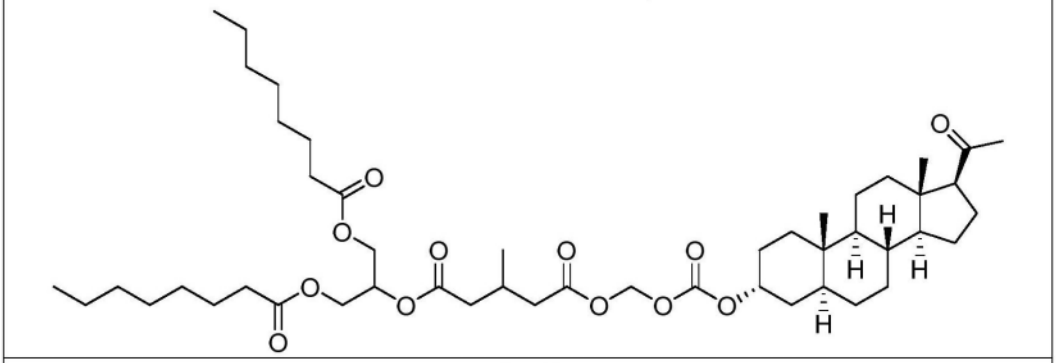
I-45

ALL-CMSI-C5bMe-2-MG



I-46

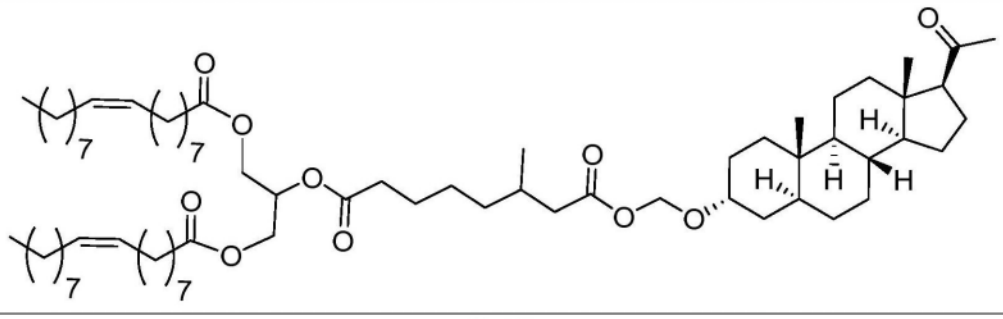
ALL-CASI-C5bMe-辛酸酯



I-47

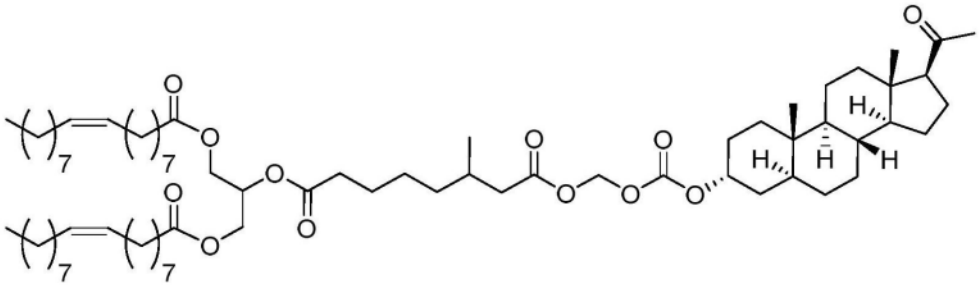
ALL-ASI-C8b'Me-2-TG-油酸酯

[0416]



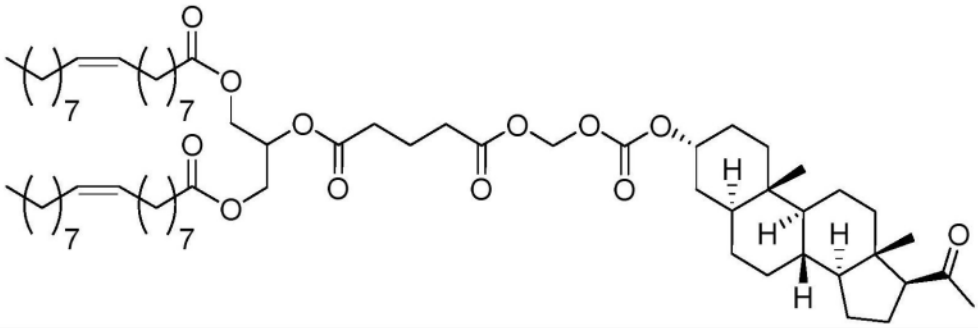
I-48

ALL-CASI-C8b'Me-2-TG-油酸酯



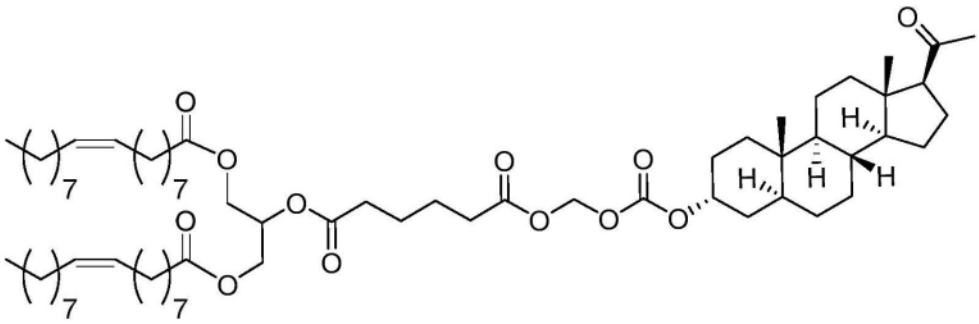
I-49

ALL-CASI-C5-2-TG-油酸酯



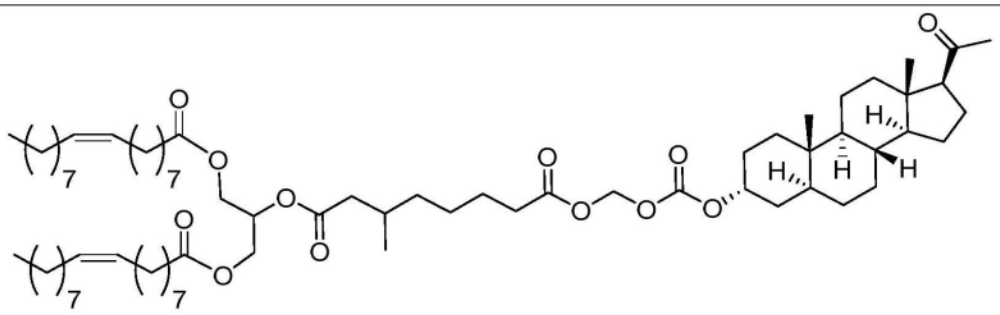
I-50

ALL-CASI-C6-2-TG-油酸酯



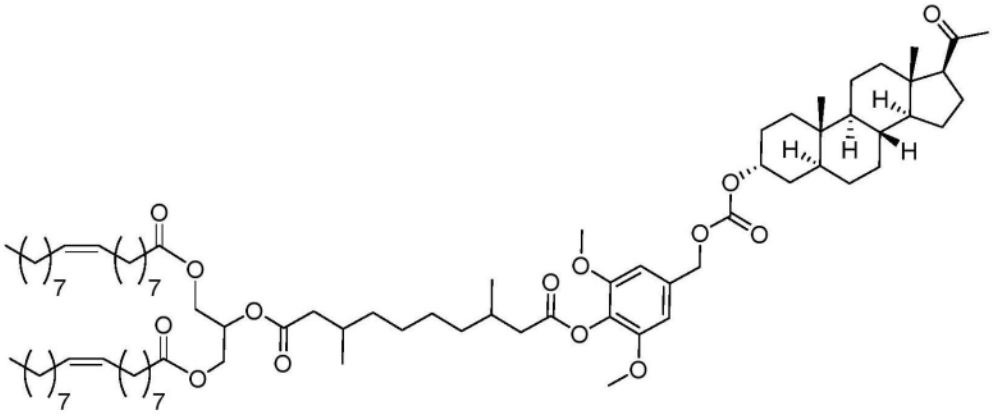
I-51

ALL-CASI-C8bMe-2-TG-油酸酯



I-52

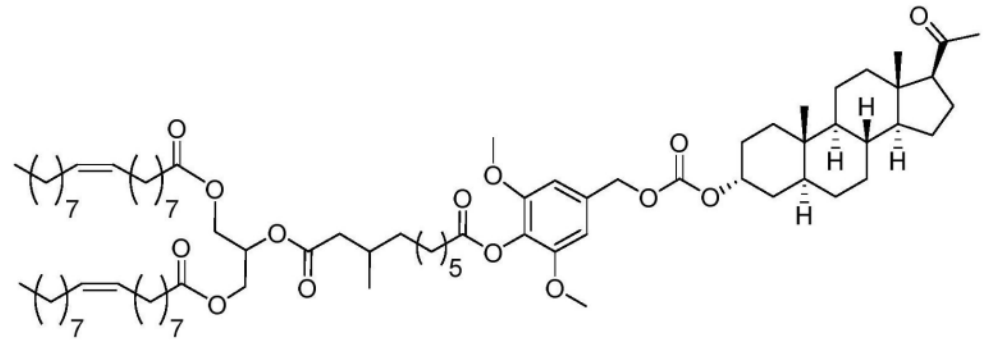
ALL-CDMOPHB-C10b'bMe-2-TG-油酸酯



I-53

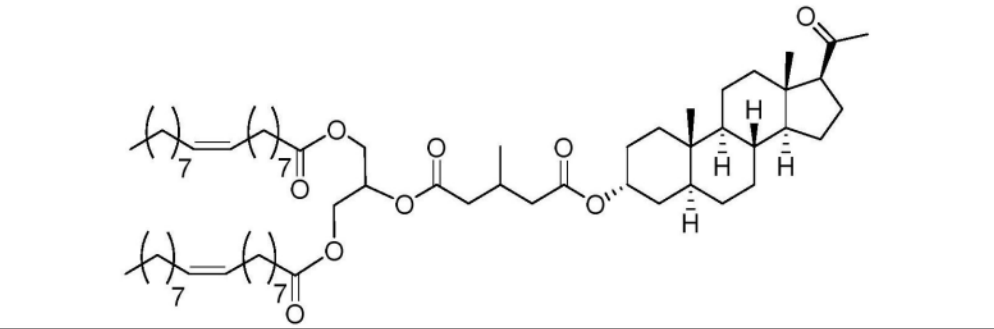
[0417]

ALL-CDMOPHB-C10bMe-2-TG-油酸酯



I-54

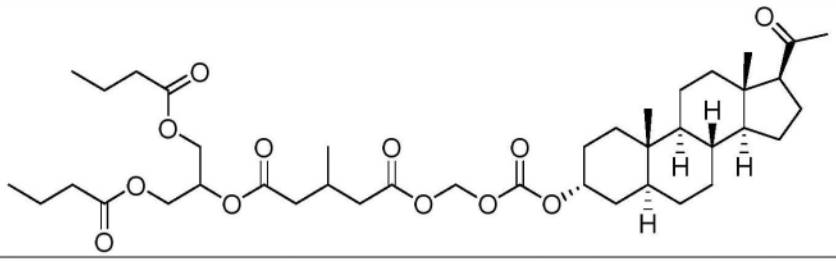
ALL-C5bMe-2-TG-油酸酯



I-55

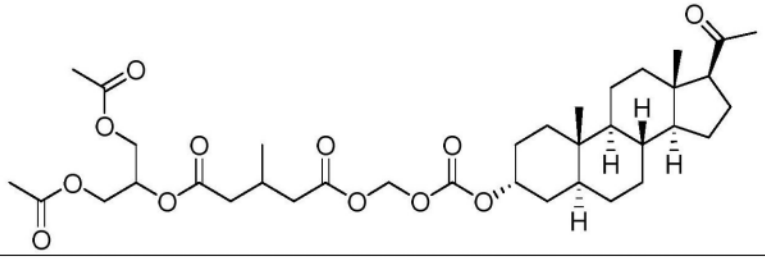
ALL-CASI-C5bMe-2-TG-丁酸酯

[0418]



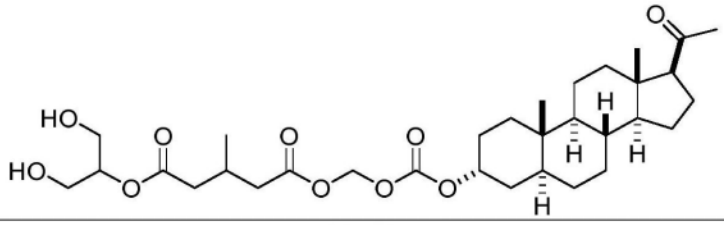
I-56

ALL-CASI-C5bMe-2-TG-乙酸酯



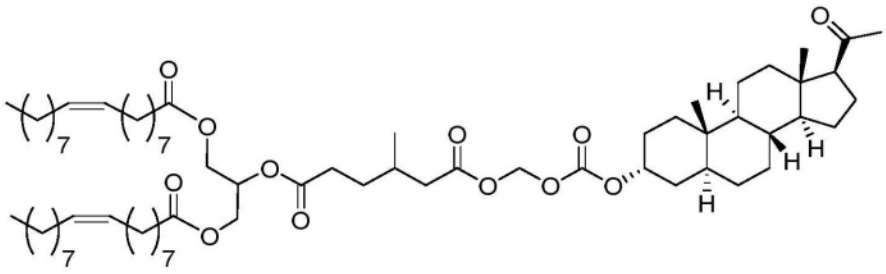
I-57

ALL-CASI-C5bMe-2-MG



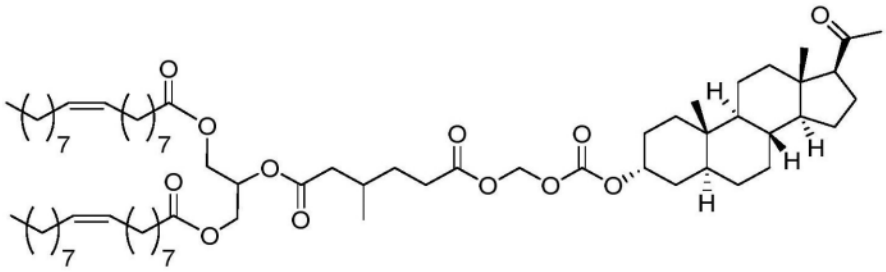
I-58

ALL-CASI-C6b'Me-2-TG-油酸酯



I-59

ALL-CASI-C6bMe-2-TG-油酸酯



I-60

[0419] 在一些实施方案中,本发明提供了如上表1中所述的化合物,其中上述一种或两种脂肪酸(在本文所述的式的R^1和R^2位)独立地被另一种脂肪酸替代。

[0420] 用于公开的脂质前药的脂质，包括脂肪酸、磷脂、脂质加工模拟物及其混合物

[0421] 根据本发明的脂质前药模拟人体内发生的脂质加工。

[0422] 多种脂质适用于本公开的脂质前药。在一些实施方案中，脂质前药包含脂肪酸、磷脂、磷脂或其类似物(例如，磷脂酰胆碱、卵磷脂、磷脂酰乙醇胺、脑磷脂或磷脂酰丝氨酸或其类似物或部分，诸如其部分水解的部分)，或其他脂质加工模拟物(例如，通过脂肪酶、其他消化酶或在GI道中使脂质前药能够模拟膳食脂质加工的其他机制切割的基团)。在一些实施方案中，脂肪酸是短链、中链或长链脂肪酸。在一些实施方案中，脂肪酸是饱和脂肪酸。在一些实施方案中，脂肪酸是不饱和脂肪酸。在一些实施方案中，脂肪酸是单不饱和脂肪酸。在一些实施方案中，脂肪酸是多不饱和脂肪酸，诸如ω-3(omega- 3)或ω-6(omega-6)脂肪酸。在一些实施方案中，脂质，例如脂肪酸具有C_2- C_{60}链。在一些实施方案中，脂质，例如脂肪酸具有C_2-C_{28}链。在一些实施方案中，脂质，例如脂肪酸具有C_2-C_{40}链。在一些实施方案中，脂质，例如脂肪酸具有C_2-C_{12}或C_4-C_{12}链。在一些实施方案中，脂质，例如脂肪酸具有C_4-C_{40}链。在一些实施方案中，脂质，例如脂肪酸具有C_4-C_{40}、C_2-C_{38}、C_2- C_{36}、C_2-C_{34}、C_2-C_{32}、C_2-C_{30}、C_4-C_{30}、C_2-C_{28}、C_4-C_{28}、C_2-C_{26}、C_4-C_{26}、C_2-C_{24}、 C_4-C_{24}、C_6-C_{24}、C_8-C_{24}、C_{10}-C_{24}、C_2-C_{22}、C_4-C_{22}、C_6-C_{22}、C_8-C_{22}、C_{10}-C_{22}、 C_2-C_{20}、C_4-C_{20}、C_6-C_{20}、C_8-C_{20}、C_{10}-C_{20}、C_2-C_{18}、C_4-C_{18}、C_6-C_{18}、C_8-C_{18}、 C_{10}-C_{18}、C_{12}-C_{18}、C_{14}-C_{18}、C_{16}-C_{18}、C_2-C_{16}、C_4-C_{16}、C_6-C_{16}、C_8-C_{16}、C_{10}-C_{16}、 C_{12}-C_{16}、C_{14}-C_{16}、C_2-C_{15}、C_4-C_{15}、C_6-C_{15}、C_8-C_{15}、C_9-C_{15}、C_{10}-C_{15}、C_{11}-C_{15}、 C_{12}-C_{15}、C_{13}-C_{15}、C_2-C_{14}、C_4-C_{14}、C_6-C_{14}、C_8-C_{14}、C_9-C_{14}、C_{10}-C_{14}、C_{11}-C_{14}、 C_{12}-C_{14}、C_2-C_{13}、C_4-C_{13}、C_6-C_{13}、C_7-C_{13}、C_8-C_{13}、C_9-C_{13}、C_{10}-C_{13}、C_{10}-C_{13}、 C_{11}-C_{13}、C_2-C_{12}、C_4-C_{12}、C_6-C_{12}、C_7-C_{12}、C_8-C_{12}、C_9-C_{12}、C_{10}-C_{12}、C_2-C_{11}、 C_4-C_{11}、C_6-C_{11}、C_7-C_{11}、C_8-C_{11}、C_9-C_{11}、C_2-C_{10}、C_4-C_{10}、C_2-C_9、C_4-C_9、C_2- C_8、C_4-C_8、C_2-C_7、C_4-C_7、C_2-C_6或C_4-C_6链。在一些实施方案中，脂质，例如脂肪酸具有C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、 C_{30}、C_{31}、C_{32}、C_{33}、C_{34}、C_{35}、C_{36}、C_{37}、C_{38}、C_{39}、C_{40}、C_{41}、C_{42}、C_{43}、C_{44}、 C_{45}、C_{46}、C_{47}、C_{48}、C_{49}、C_{50}、C_{51}、C_{52}、C_{53}、C_{54}、C_{55}、C_{56}、C_{57}、C_{58}、C_{59}或C_{60}链。在一些实施方案中，脂质前药包含两种脂肪酸，每种脂肪酸独立地选自具有前述范围或碳原子数中的任一者的链的脂肪酸。在一些实施方案中，脂肪酸中的一种独立地是具有C_6-C_{21}链的脂肪酸，并且一种独立地是具有C_{12}-C_{36}链的脂肪酸。在一些实施方案中，每种脂肪酸独立地具有11、12、 13、14、15、16或17个碳原子的链。

[0423] 在一些实施方案中，脂质前药包含两种脂质。在一些实施方案中，两种脂质，例如脂肪酸一起具有6-80个碳原子(6-80的当量碳数(ECN))。在一些实施方案中，脂质，例如脂肪酸具有6-80、8-80、10-80、12-80、14-80、16- 80、18-80、20-80、22-80、24-80、26-80、28-80、30-80、4-76、6-76、8-76、 10-76、12-76、14-76、16-76、18-76、20-76、22-76、24-76、26-76、28-76、 30-76、6-72、8-72、10-72、12-72、14-72、16-72、18-72、20-72、22-72、24- 72、26-72、28-72、30-72、6-68、8-68、10-68、12-68、14-68、16-68、18-68、 20-68、22-68、24-68、26-68、28-68、30-68、6-64、8-64、10-64、12-64、14- 64、16-64、18-64、20-64、22-64、24-64、26-64、28-64、30-64、6-60、8-60、 10-60、12-56、14-56、16-56、18-56、20-56、22-56、24-56、26-56、28-56、 30-56、6-52、8-52、10-52、12-52、14-52、16-52、18-52、20-52、22-52、24-52、26-52、28-52、30-52、6-48、8-48、10-48、12-48、14-48、16-48、18-48、 20-48、22-48、24-48、26-48、28-48、30-48、6-44、8-44、10-44、12-44、14- 44、16-44、18-44、20-44、22-44、24-44、26-44、28-44、30-44、6-40、8-40、 10-40、12-40、14-40、16-40、18-40、20-40、22-40、24-

40、26-40、28-40、 30-40、6-36、8-36、10-36、12-36、14-36、16-36、18-36、20-36、22-36、24-36、26-36、28-36、30-36、6-32、8-32、10-32、12-32、14-32、16-32、18-32、 20-32、22-32、24-32、26-32、28-32或30-32的ECN。

[0424] 合适的脂肪酸包括饱和直链脂肪酸、饱和支链脂肪酸、不饱和脂肪酸、羟基脂肪酸和多羧酸。在一些实施方案中，此类脂肪酸具有多达32个碳原子。

[0425] 可用的饱和直链脂肪酸的实例包括具有偶数个碳原子的那些，诸如丁酸、己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、山嵛酸、二十四烷酸、二十六烷酸、二十八烷酸、三十烷酸和正三十烷酸，以及具有奇数个碳原子的那些，诸如丙酸、正戊酸、庚酸、壬酸、十一烷酸、十三烷酸、十五烷酸、十七烷酸、十九烷酸、二十一烷酸、二十三烷酸、二十五烷酸和二十七烷酸。

[0426] 合适的饱和支链脂肪酸的实例包括异丁酸、异己酸、异辛酸、异癸酸、异月桂酸、11-甲基十二烷酸、异肉豆蔻酸、13-甲基-十四烷酸、异棕榈酸、 15-甲基-十六烷酸、异硬脂酸、17-甲基十八烷酸、异花生酸、19-甲基-二十烷酸、α-乙基-己酸、α-己基癸酸、α-庚基十一烷酸、2-癸基十四烷酸、2-十一烷基十四烷酸、2-癸基十五烷酸、2-十一烷基十五烷酸和Fine oxocol 1800酸 (Nissan Chemical Industries,Ltd.的产品)。合适的饱和奇数碳支链脂肪酸包括以异丁基封端的反异脂肪酸，诸如6-甲基-辛酸、8-甲基-癸酸、10-甲基-十二烷酸、12-甲基-十四烷酸、14-甲基-十六烷酸、16-甲基-十八烷酸、18-甲基- 二十烷酸、20-甲基-二十二烷酸、22-甲基-二十四烷酸、24-甲基-二十六烷酸和26-甲基二十八烷酸。

[0427] 合适的不饱和脂肪酸的实例包括4-癸烯酸、癸烯酸、4-十二碳烯酸、5- 十二碳烯酸、月桂烯酸、4-十四碳烯酸、5-十四碳烯酸、9-十四碳烯酸、棕榈油酸、6-十八碳烯酸、油酸、9-十八碳烯酸、11-十八碳烯酸、9-二十碳烯酸、顺式-11-二十碳烯酸、鲸蜡烯酸、13-二十二碳烯酸、15-二十四碳烯酸、17- 二十六碳烯酸、6,9,12,15-十六碳四烯酸、亚油酸、亚麻酸、α-桐酸、β-桐酸、石榴酸、6,9,12,15-十八碳四烯酸、十八碳四烯酸、5,8,11,14-二十碳四烯酸、 5,8,11,14,17-二十碳五烯酸、7,10,13,16,19-二十二碳五烯酸、4,7,10,13,16,19- 二十二碳六烯酸等等。

[0428] 合适的羟基脂肪酸的实例包括α-羟基月桂酸、α-羟基肉豆蔻酸、α-羟基棕榈酸、α-羟基硬脂酸、ω-羟基月桂酸、α-羟基花生酸、9-羟基-12-十八碳烯酸、蓖麻油酸、α-羟基山嵛酸、9-羟基-反式-10,12-十八碳二烯酸、喀么莱尼酸(kamolenic acid)、番红醇酸(ipurolic acid)、9,10-二羟基硬脂酸、12-羟基硬脂酸等等。

[0429] 合适的多羧酸的实例包括草酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、癸二酸、D,L-苹果酸等等。

[0430] 在一些实施方案中，每种脂肪酸独立地选自丙酸、丁酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸、癸酸、十一烷酸、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、十九烷酸、花生酸、二十一烷酸、山嵛酸、二十三烷酸、二十四烷酸、二十五烷酸、蜡酸、二十七烷酸、褐煤酸、二十九烷酸、三十烷酸、三十一烷酸、三十二烷酸、三十三烷酸、三十四烷酸、三十六酸、三十六烷酸、三十七烷酸或三十八烷酸。

[0431] 在一些实施方案中，每种脂肪酸独立地选自α-亚麻酸、十八碳四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、亚油酸、γ-亚油酸、二高-γ-亚油酸、花生四烯酸、二十二碳四烯酸、棕榈油酸、异油酸、二十烯酸、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸、芥酸、神经酸、米德酸(mead

acid)、肾上腺酸、伯色五烯酸 (bosseopentaenoic acid)、奥唑酸(ozubondo acid)、沙丁酸(sardine acid)、鲱鱼酸(herring acid)、二十二碳六烯酸或二十四碳五烯酸,或另一单不饱和或多不饱和脂肪酸。

[0432] 在一些实施方案中,一种或两种脂肪酸是必需脂肪酸。鉴于某些必需脂肪酸的有益健康作用,通过在脂质前药中包含此类脂肪酸,可以增加所公开的脂质前药的治疗益处。在一些实施方案中,必需脂肪酸是选自由以下组成的组的n-6或n-3必需脂肪酸:亚麻酸、γ-亚麻酸、二高-γ-亚麻酸、花生四烯酸、肾上腺酸、二十二碳五烯酸n-6酸、α-亚麻酸、十八碳四烯酸、20:4n- 3酸、二十碳五烯酸、二十二碳五烯酸n-3酸或二十二碳六烯酸。

[0433] 在一些实施方案中,每种脂肪酸独立地选自全-顺式-7,10,13-十六碳三烯酸、α-亚麻酸、十八碳四烯酸、二十碳三烯酸、二十碳四烯酸、二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳五烯酸、二十二碳六烯酸(DHA)、二十四碳五烯酸、二十四碳六烯酸或硫辛酸。在其他实施方案中,脂肪酸选自二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸或硫辛酸。脂肪酸的其他实例包括全-顺式-7,10,13-十六碳三烯酸、α-亚麻酸(ALA或全-顺式-9,12,15-十八碳三烯酸)、十八碳四烯酸(STD或全- 顺式-6,9,12,15-十八碳四烯酸)、二十碳三烯酸(ETE或全-顺式-11,14,17-二十碳三烯酸)、二十碳四烯酸(ETA或全-顺式-8,11,14,17-二十碳四烯酸)、二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳五烯酸(DPA、鲸油酸或全-顺式-7,10,13,16,19-二十二碳五烯酸)、二十二碳六烯酸(DHA或全-顺式-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯酸)、二十四碳五烯酸(全-顺式-9,12,15,18,21-二十二碳六烯酸)或二十四碳六烯酸(尼生酸或全-顺式-6,9,12,15,18,21-二十四烯酸)。在一些实施方案中,脂肪酸是中链脂肪酸,诸如硫辛酸。

[0434] 脂肪酸链在其链的长度上有很大不同,并且可以根据链长分类为例如短链到非常长的链。

[0435] 短链脂肪酸(SCFA)是具有约五个或更少碳的脂肪酸(例如,丁酸)。在一些实施方案中,脂肪酸中的每一种独立地是SCFA。在一些实施方案中,脂肪酸中的一种独立地是SCFA。

[0436] 中链脂肪酸(MCFA)包括具有约6-12个碳的脂肪酸,其可以形成中链甘油三酯。在一些实施方案中,脂肪酸中的每一种独立地是MCFA。在一些实施方案中,脂肪酸中的一种独立地是MCFA。

[0437] 长链脂肪酸(LCFA)包括具有约13-21个碳的脂肪酸。在一些实施方案中,脂肪酸中的每一种独立地是LCFA。在一些实施方案中,脂肪酸中的一种独立地是LCFA。

[0438] 极长链脂肪酸(VLCFA)包括具有约22个或更多个碳(诸如22-60、22-50 或22-40个碳)的脂肪酸。在一些实施方案中,脂肪酸中的每一种独立地是 VLCFA。在一些实施方案中,脂肪酸中的一种独立地是VLCFA。

[0439] 在一些实施方案中,脂肪酸中的一种独立地是MCFA,并且一种独立地是LCFA。

[0440] 治疗剂和示例性相关疾病

[0441] 根据本发明,多种治疗剂可以共价缀合至本文所述的淋巴系统导向脂质,例如甘油三酯支架。在一些实施方案中,通过将治疗剂缀合至淋巴系统导向脂质,本发明提供了治疗剂的增强的所需性质,诸如改善口服生物利用度,使剂在肠道中的破坏最小化,避免肝脏首过效应,改善治疗剂向靶组织的递送,或增加治疗剂的溶解度和稳定性,包括剂在体内的溶解度和稳定性。

[0442] 如本文所述，本发明提供了式I的化合物，其中治疗剂是孕烷神经甾体或其类似物或前药。

[0443] 通常，神经递质调节离子穿过神经元膜的电导。γ氨基丁酸(GABA)通过经由GABA受体-氯离子载体复合物(GR)调节氯离子的电导，对整体神经元兴奋性产生深远影响。随着细胞内氯离子水平的增加，神经元变得超极化，并且对兴奋性输入更不敏感。众所周知，通过这种机制，GR复合物介导焦虑、癫痫发作活动和镇静。

[0444] 某些内源性类固醇，诸如孕酮的A-环还原代谢物，作为GR复合物的选择性变构调节剂，但没有典型的类固醇激素活性。特别地，孕烷神经甾体，诸如别孕烷醇酮(3α-羟基-5α-孕烷-20-酮)和异四氢脱氧皮质酮(5α,3α-THDOC) 充当GR的有效正变构调节剂并产生抗焦虑(Bitran,D.等人J.Neuroendocrinol 7(3):171-7(1995))、抗冲突(Perche,F.等人Aggress Behav 27(2):130-8(2001))、抗癫痫发作(Frye,C.A.Brain Res.643(1-2):194-203(1995))和抗伤害感受 (Wiebe,J.P.&Kavaliers,M.Brain Res.461(1):150-7(1988))以及神经保护作用。此外，别孕烷的抗抑郁作用在动物模型中已得到充分证实(例如，Frye,C.A.&Walf,A.A.Horm Behav 41(3):306-15(2002))，并且低水平的别孕烷醇酮与各种抑郁情绪障碍有关(例如，Anréen,L.等人Psychoneuroendocrinology 34(8):1121-32(2009))。此外，孕烷神经甾体治疗已被证明对各种神经疾病具有积极作用(例如，阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、帕金森病(Parkinson's disease)、多发性硬化、尼曼-皮克C型(Niemann-Pick Type C)、脆性X相关震颤/共济失调综合征(FXTAS)、糖尿病性神经病、癫痫持续状态(包括苯并二氮䓬类耐药性)和创伤性脑损伤(Irwin,R.W.等人Front.Cell.Neurosci.8:203. doi:10.3389/fncel.2014.00203)。

[0445] 但是，神经甾体易受代谢影响，并且具有差的生物利用度(Rupprecht,R.Psychoneuroendocrinology,28(2):139-68(2003))。因此，需要具有改善的生物利用度并避免肝脏首过代谢的神经甾体(例如，别孕烷醇酮)前药。

[0446] 在一些实施方案中，公开的脂质前药包含选自神经活性甾体，诸如别孕烷醇酮、孕烷醇酮、孕烯醇酮、3β-二氢孕酮、异孕烷醇酮、表孕烷醇酮和21- 羟基别孕烷醇酮的治疗剂，或本文公开的其他治疗剂。在一些实施方案中，神经活性甾体选自别孕烷醇酮或21-羟基别孕烷醇酮。

[0447] 本文公开的化合物可用于治疗多种疾病或其一种或多种症状，包括例如产后抑郁(Osborne,L.M.等人Psychoneuroendocrinology 79:116-21(2017))、抑郁(Almeida,F.B.等人Neurobiology of Stress 12(2020)100218;Melón,L.等人 Front.Endocrinol.9:703.(2018);Almeida,F.B.等人Physiology&Behavior 194 (2018)246-251)、焦虑(Schüle,C.等人Prog.Neurobiol.113:79-87(2014))、尼曼-皮克病或相关的神经和身体症状(Griffin,L.D.等人Nat.Med.10(7):704-11 (2004))、癫痫持续状态(Rogawski,M.A.等人Epilepsia 54(s6):93-8(2013));阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化、尼曼-匹克C型、脆性X相关震颤 /共济失调综合征、糖尿病性神经病、癫痫发作(Kaminski,R.M.等人Epilepsia, 45(7):864-867,(2004))或创伤性脑损伤(Irwin,R.W.等人Front.Cell.Neurosci.8:203.doi:10.3389/fncel.2014.00203;Irwin,R.W.&Brinton,R.D.Prog.Neuobiol 113:40-55(2014))。在一些实施方案中，本文提供了用于治疗神经疾病或疾患的方法，所述神经疾病或疾患例如产后抑郁、抑郁、焦虑、尼曼 -匹克病、癫痫持续状态、阿尔

茨海默病、帕金森病、多发性硬化、尼曼-匹克C型、脆性X相关震颤/共济失调综合征、糖尿病性神经病、癫痫发作或创伤性脑损伤，所述方法包括向有需要的受试者施用本发明的化合物。

[0448] 在其他实施方案中，本发明提供了治疗或预防其中孕烷神经甾体如别孕烷醇酮的水平增加是有益的疾病、病症或疾患，或由孕烷神经甾体如别孕烷醇酮缺乏引起的疾病、病症或疾患的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的所公开的脂质前药。

[0449] 在一些实施方案中，本发明提供了治疗$GABA_A$相关疾病、病症或疾患的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的所公开的脂质前药。

[0450] 在一些实施方案中，本发明提供了治疗由$GABA_A$活化不足引起的疾病、病症或疾患的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的所公开的脂质前药。

[0451] 在一些实施方案中，疾病、病症或疾患选自产后抑郁、抑郁、重度抑郁症、双相情感障碍、情绪障碍、焦虑、创伤后应激障碍(PTSD)、经前焦虑症 (PMDD)、经前期综合征、广泛性焦虑症、季节性情感障碍(SAD)、社交焦虑、记忆丧失、应激耐受性差、尼曼-匹克病C型或相关的神经或身体症状、癫痫、特发性震颤、癫痫样病症、NMDA功能减退、偏头痛、癫痫持续状态、睡眠障碍如失眠、脆性X综合征、由另一种药物(如非那雄胺(finasteride)或另一种5α还原酶抑制剂)诱导的抑郁、PCDH19女性儿童癫痫、性功能障碍、帕金森病或阿尔茨海默病。在一些实施方案中，癫痫持续状态是超难治性癫痫持续状态(SRSE)，一种严重形式的不受控制的癫痫发作。在一些实施方案中，疾病、病症或疾患是由另一种药物(例如非那雄胺或另一种5α还原酶抑制剂)诱导的抑郁。在一些实施方案中，由另一种药物诱导的抑郁是后非那雄胺综合征。

[0452] 在一些实施方案中，疾病、病症或疾患选自产后抑郁、抑郁、重度抑郁症、双相情感障碍、C型尼曼-匹克病、癫痫、特发性震颤、癫痫样病症、 NMDA功能减退、癫痫持续状态、帕金森病或阿尔茨海默病。在一些实施方案中，癫痫持续状态是超难治性癫痫持续状态(SRSE)，一种严重形式的不受控制的癫痫发作。

[0453] 在一些实施方案中，本发明提供了一种治疗抑郁情绪障碍(例如，重度抑郁症、双相情感障碍、季节性情感障碍(SAD)、循环性情感障碍、经前焦虑症、持续性抑郁症、破坏性情绪失调障碍、与医学疾病相关的抑郁、产后抑郁)和/或焦虑症(例如，惊恐障碍和创伤后应激障碍)的方法，其包括向有需要的受试者施用所公开的脂质前药。

[0454] 在一些实施方案中，本发明提供了一种治疗多发性硬化、创伤性脑损伤、局部缺血、中风、周围神经病、神经性疼痛、脊髓创伤或与阿尔茨海默病(AD) 或帕金森病(PD)相关的非REM睡眠障碍的方法，其包括向有需要的受试者施用所公开的脂质前药。参见，例如，Psychiatry.2010年11月15日;68(10): 956-963，该文献的全文特此以引用的方式并入。

[0455] 在一些实施方案中，本发明提供了一种减轻受试者的神经炎症的方法，其包括向有需要的受试者施用所公开的脂质前药。在一些实施方案中，受试者患有AD或PD。参见，例如，Canelif Yilmaz等人，Frontiers in Neuroendocrinology，https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100788，该文献的全文特此以引用的方式并入。

[0456] 别孕烷醇酮(ALLO;布瑞诺龙;SAGE-547)目前正在研究作为产后抑郁的治疗(NCT2614547;Kanes,S.等人Lancet 390(10093):480-9(2017))。

[0457] 在一些实施方案中，本发明提供了一种治疗受试者的脆性X综合征或脆性X相关综

合征的方法,其包括向有需要的受试者施用所公开的脂质前药。在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗受试者的脆性X综合征的方法,其包括向有需要的受试者施用所公开的脂质前药。在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗受试者的脆性X相关综合征的方法,其包括向有需要的受试者施用所公开的脂质前药。在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗受试者的脆性X相关震颤/共济失调综合征的方法,其包括向有需要的受试者施用所公开的脂质前药。

[0458] 在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗受试者的癫痫和相关癫痫病症的方法,其包括向有需要的受试者施用所公开的脂质前药。在一些实施方案中,癫痫病症是急性反复性癫痫发作。在一些实施方案中,癫痫病症是难治性癫痫发作。在一些实施方案中,癫痫病症是癫痫持续状态。在一些实施方案中,癫痫病症是惊厥状态,包括但不限于癫痫持续状态、癫痫发作或痉挛。癫痫发作的具体类型包括但不限于强直-阵挛性(大发作)癫痫发作、部分 (局灶性)癫痫发作、月经性癫痫发作、急性反复性癫痫发作、精神运动性(复杂部分性)癫痫发作、失神性(小发作)癫痫发作和肌阵挛性癫痫发作。

[0459] 在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗受试者的脱髓鞘疾病的方法,其包括向有需要的受试者施用所公开的脂质前药。在一些实施方案中,脱髓鞘疾病选自多发性硬化、视神经脊髓炎、视神经炎、横贯性脊髓炎、急性播散性脑脊髓炎、肾上腺脑白质营养不良和肾上腺脊髓神经障碍、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)、抗髓鞘相关糖蛋白外周神经病、夏科-马里-图斯病(Charcot-Marie-Tooth disease)、进行性炎性神经病、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病和肌萎缩侧索硬化(ALS)。在一些实施方案中,脱髓鞘疾病是多发性硬化。在一些实施方案中,多发性硬化是复发缓解型多发性硬化(RRMS) 或原发性进行性多发性硬化。

[0460] 在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗受试者的溶酶体贮积症的方法,其包括向有需要的受试者施用所公开的脂质前药。在一些实施方案中,溶酶体贮积症选自法伯氏病(Farber disease)、克拉伯病(Krabbe disease)、法布里病(Fabry disease)、辛德勒病(Schindler disease)、GM1神经节苷脂沉积症、 GM2神经节苷脂沉积症、泰-萨克斯病(Tay-Sachs disease)、桑德霍夫病 (Sandhoff disease)、戈谢病(Gaucher disease)、溶酶体酸性脂肪酶缺乏症、尼曼-皮克病(Niemann-Pick disease)、脑硫脂病、异染性脑白质营养不良、赫尔勒综合征(Hurler syndrome)、施艾氏症(Scheie syndrome)、赫尔勒-施艾氏综合征(Hurler-Scheie syndrome)、亨特综合征(Hunter syndrome)、圣菲利波综合征(Sanfilippo syndrome)、莫基奥综合征(Morquio syndrome)、马罗托-拉米综合征(Maroteaux-Lamy syndrome)、斯莱综合征(Sly syndrome)、透明质酸酶缺乏症、唾液酸贮积症、I细胞病、磷酸转移酶缺乏症、粘脂蛋白1缺乏症、神经元蜡样质脂褐质沉积症、沃尔曼病(Wolman disease)、α-甘露糖苷贮积症、β-甘露糖苷贮积症、天冬氨酰葡糖胺尿症、岩藻糖苷贮积症、胱氨酸贮积症、致密性成骨不全症、唾液酸贮积病(Salla disease)、婴儿游离唾液酸贮积病、庞贝病(Pompe disease)、达农病(Danon disease)、胆固醇酯沉积症和溶酶体病。

[0461] 在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗受试者的神经系统病症的方法,其包括向有需要的受试者施用所公开的脂质前药。在一些实施方案中,神经系统病症是安格尔曼综合征(Angelman syndrome)、雷特综合征(Rett syndrome)、德拉韦综合征(Dravet

syndrome)、伦诺克斯-加斯托综合征 (Lennox-Gastaut syndrome)或月经性癫痫。在一些实施方案中,神经系统病症是安格尔曼综合征、雷特综合征或德拉韦综合征。在一些实施方案中,神经系统病症是伦诺克斯-加斯托综合征或月经性癫痫。

[0462] 在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗受试者的睡眠障碍的方法,其包括向有需要的受试者施用所公开的脂质前药。在一些实施方案中,睡眠障碍继发于类风湿性关节炎。在一些实施方案中,睡眠障碍是阻塞性睡眠呼吸暂停、失眠或不宁腿综合征。

[0463] 在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗受试者的肝性脑病的方法,其包括向有需要的受试者施用所公开的脂质前药。

[0464] 在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗受试者的慢性疼痛的方法,其包括向有需要的受试者施用所公开的脂质前药。

[0465] 在一些实施方案中,治疗剂是加奈索酮或别孕烷醇酮。

[0466] 2.定义

[0467] 尽管本文所用的术语被本领域普通技术人员很好理解,但本文提出了定义以便于解释目前公开的主题。

[0468] 如本文所用,当涉及参数如质量、重量、体积、时间、浓度、生物活性、 cLogP或百分比的数值或范围时,术语“约”意在包括例如从指定值或范围± 20%,在一些实施方案中±10%,在一些实施方案中±5%,在一些实施方案中±1%,在一些实施方案中±0.5%和在一些实施方案中±0.1%的变化。

[0469] 如本文所用,术语“治疗(treatment/treat/treating)”是指如本文所述逆转、减轻、延迟疾病或病症或其一种或多种症状的发作或抑制其进展。在一些实施方案中,可以在一种或多种症状发展后施用治疗。在其他实施方案中,可以在没有症状的情况下施用治疗。例如,可以在症状发作之前,例如根据症状史和/或根据遗传或其他易感因素对易感个体施用治疗。也可以在症状消退后继续治疗,例如预防或延迟其复发。

[0470] 如本文所用,术语“脂质”是指天然和非天然疏水和/或亲脂性脂肪、油、聚合物、烃和其他此类物质。在一些实施方案中,当掺入脂质前药中时,合适的脂质与GI道中的甘油三酯类似地加工或代谢或模拟此类加工或代谢。术语“甘油酯”是指甘油(1,2,3-丙三醇)与脂肪酸或其他脂质的酰基形成的酯并且也称为酰基甘油。如果仅甘油分子的一个位置被脂肪酸酯化,则产生“甘油单酯”;如果两个位置被酯化,则产生“甘油二酯”;如果甘油的所有三个位置都被脂肪酸酯化,则会产生“甘油三酯”或“三酰基甘油”。如果所有酯化位置都含有相同的脂肪酸,则甘油酯称为“简单”;或如果涉及不同的脂肪酸,则称为“混合”。甘油主链的碳被命名为sn-1、sn-2和sn-3,其中sn-2位于中间并且sn-1和sn-3位于甘油的末端。

[0471] 天然存在的油和脂肪主要由甘油三酯组成,其中3个脂肪酰基残基可以相同或可以不相同。术语“长链甘油三酯”(或“LCT”)是指含有超过12个碳原子的脂肪酸的简单和混合甘油三酯(长链脂肪酸,“LCFA”),而术语“中链甘油三酯”(或“MCT”)是指含有4至12个碳原子的脂肪酸的简单和混合甘油三酯。

[0472] 术语“ECN”或“当量碳数”是指甘油酯分子的酰基链中碳原子数的总和。例如,三棕榈精(三棕榈酸甘油酯)是一种含有3个具有16个碳原子的酰基的简单甘油三酯,其ECN为3×16=48。相反,ECN=40的甘油三酯可以具有8、16和16;10、14和16;8、14和18等的“混合”酰基链长度。天然存在的油相对于特定脂肪酸经常“混合”,但在同一甘油主链上往往不含

LCFA 和MCFA。因此,ECN为24-30的三酰基甘油通常主要含有中链脂肪酸,而 ECN大于43的三酰基甘油通常主要含有长链脂肪酸。ECN为32-42的三酰基甘油通常含有一种或两种MCFA和一种或两种LCFA的组合以“填充”甘油三酯。ECN在大于30至小于48的范围内的三酰基甘油通常代表物理混合物中不存在或以显著较低浓度存在的混合三酰基甘油物质。食物中出现的脂肪酸通常在非支链中含有偶数个碳原子,例如月桂酸或十二烷酸。

[0473] 如本文所用,术语“自降解基团”是指包含作为其二价键之一的共价易裂键和作为其另一个二价键的与治疗剂的稳定共价键的二价化学部分,其中在断裂易裂键时与治疗剂的键变得不稳定。自降解基团的实例包括但不限于二硫化物基团、脲、缩醛自降解基团、羧基缩醛自降解基团、羧基(甲基缩醛) 自降解基团、对羟基苄基羰基自降解基团、翻转酯自降解基团和三甲基锁,或2-羟基苯基氨基甲酸酯(2-HPC)自降解基团。本领域中已知许多其他合适的自降解基团,如例如C.A.Blencowe等人,Polym.Chem.2011,2,773-790 和F.Kratz等人,ChemMedChem.2008,3(1),20-53;Huvelle,S.等人,Org. Biomol.Chem.2017,15(16),3435-3443;和Alouane,A.等人,Angewandte Chemie International Edition 2015,54(26),7492-7509;以及Levine,M.N.等人,Chem.Sci.VL-IS-3(8),2412-2420中所述;每个专利的全文特此以引用的方式并入。

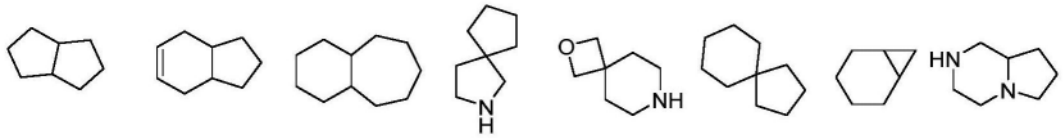
[0474] 如本文所用,术语“治疗剂”、“药物活性剂”、“活性剂”或“药剂”包括将受益于通过肠淋巴系统转运的任何治疗剂或成像(对比)剂,例如,使得能够口服施用(例如,静脉内施用的治疗剂),以避免首过代谢,避免肝毒性或其他毒性,或用于在淋巴系统内进行靶向递送。

[0475] 本发明的脂质前药化合物包括本文通常描述的那些,并且通过本文公开的类别、亚类和种类进一步说明。如本文所用,除非另有说明,否则以下定义应适用。对于本发明的目的,根据元素周期表,化学和物理手册,第98版鉴定化学元素。此外,有机化学的一般原理描述于“Organic Chemistry,” Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999和“March’s Advanced Organic Chemistry,”第5版,Smith,M.B.和March,J.编,John Wiley&Sons,New York:2001中,其全部内容特此以引用的方式并入。

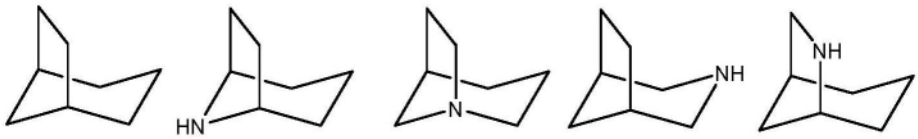
[0476] 如本文所用,术语“脂族”或“脂族基”是指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元的直链(即无支链的)或支链,取代或未取代的烃链,或完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但不是芳族的单环烃或双环烃(在本文中也称为“碳环”、“脂环族”或“环烷基”),其与分子的其余部分具有单点连接。除非另有说明,否则脂族基含有1-6个脂族碳原子。在一些实施方案中,脂族基含有1-5个脂族碳原子。在其他实施方案中,脂族基含有1-4个脂族碳原子。在其他实施方案中,脂族基含有1-3个脂族碳原子,而在其他实施方案中,脂族基含有1-2个脂族碳原子。在一些实施方案中,“脂环族”(或“碳环”或“环烷基”)是指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但不是芳族的单环C_3-C_6烃,其与分子其余部分具有单点连接。合适的脂族基包括但不限于直链或支链、取代或未取代的烷基、烯基、炔基及其混合物,例如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0477] 如本文所用,术语“双环”或“双环系统”是指任何双环系统,即碳环或杂环,饱和或具有一个或多个不饱和单元,在环系统的两个环之间具有一个或多个共同的原子。因此,该术语包括任何允许的环稠合,例如邻位稠合或螺环。如本文所用,术语“杂双环”是“双环”的子组,其要求一个或多个杂原子存在于双环的一个或两个环中。此类杂原子可以存在于环

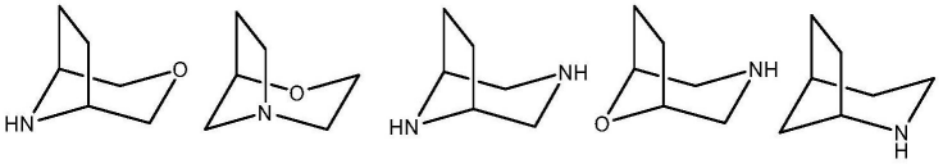
连接处并且任选被取代，并且可以选自氮(包括N-氧化物)、氧、硫(包括氧化形式，诸如砜和磺酸盐)、磷(包括氧化形式，诸如膦酸盐和磷酸盐)、硼等。在一些实施方案中，双环基团具有7-12个环成员和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。如本文所用，术语“桥连双环”是指具有至少一个桥的任何双环环系，即碳环或杂环，饱和或部分不饱和。根据IUPAC的定义，“桥”是无支链的原子链或连接两个桥头的原子或价键，其中“桥头”是与三个或更多个骨架原子(不包括氢) 键合的环系的任何骨架原子。在一些实施方案中，桥连双环基团具有7-12个环成员和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。此类桥连双环基团在本领域中是众所周知的，并且包括下面列出的那些基团，其中每个基团在任何可取代的碳或氮原子处与分子的其余部分相连。除非另有说明，否则桥连双环基团任选被一个或多个如对脂族基所述的取代基取代。此外或另选地，桥连双环基团的任何可取代的氮任选被取代。示例性双环包括：

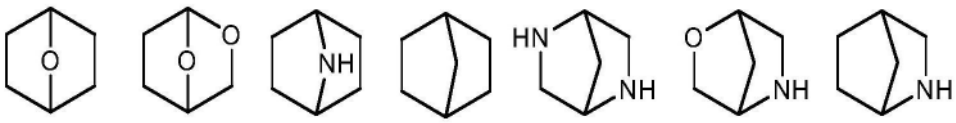
[0478] 

[0479] 示例性桥接双环包括：



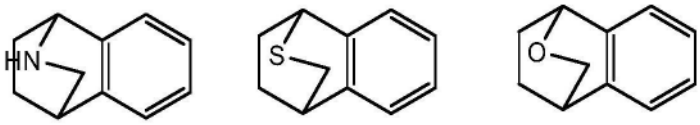
[0480]





[0481]





[0482] 术语“低级烷基”是指C_{1-4}直链或支链烷基。示例性的低级烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。

[0483] 术语“低级卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的C_{1-4}直链或支链烷基。

[0484] 术语“杂原子”是指硼、氧、硫、氮、磷或硅(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式；任何碱性氮的季铵化形式或；杂环的可取代氮，例如N(如在3,4- 二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR^+(如在N-取代的吡咯烷基中))中的一种或多种。

[0485] 如本文所用，术语“不饱和”是指该部分具有一个或多个不饱和单元。

[0486] 如本文所用，术语“二价C_{1-8}(或C_{1-6})饱和或不饱和、直链或支链烃链”是指如本文所定义的直链或支链的二价亚烷基、亚烯基和亚炔基链。

[0487] 术语“亚烷基”是指二价烷基。“亚烷基链”是聚亚甲基，即，-$(CH_2)_n$-，其中n是正整数，优选1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。取代的亚烷基链是其中一个或多个亚甲基氢原子被取代基取代的聚亚甲基。合适的取代基包括针对以下取代的脂族基描述的那些。

[0488] 术语“亚烯基”是指二价烯基。取代的亚烯基链是含有至少一个双键的聚亚甲基，其中一个或多个氢原子被取代基取代。合适的取代基包括针对以下取代的脂族基描述的那些。

[0489] 术语“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0490] 单独使用或作为如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中较大部分的一部分使用的术语“芳基”是指具有总共五至十四个环成员的单环或双环环系，其中该系统中至少一个环是芳族的，并且其中该系统中的每个环含有 3至7个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。在本发明的某些实施方案中，“芳基”是指可以带有一个或多个取代基的芳环系统，其包括但不限于苯基、联苯基、萘基、蒽基等。如本文所用，在术语“芳基”的范围内还包括其中芳环与一个或多个非芳环稠合的基团，诸如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘亚胺基、菲啶基或四氢萘基等。

[0491] 单独使用或作为更大部分例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”的一部分的术语“杂芳基”和“杂芳-”是指具有5至10个环原子，优选5、6或9个环原子；在环状排列中共享6、10或14个π电子；并且除了碳原子之外还具有一至五个杂原子的基团。术语“杂原子”指氮、氧或硫，并且包括氮或硫的任何氧化形式，以及碱性氮的任何季铵化形式。杂芳基包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚嗪基、嘌呤基、萘啶基和蝶啶基。如本文所用，术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括其中杂芳环稠合到一个或多个芳基、脂环族或杂环基环上的基团，其中基团或连接点位于杂芳环上。非限制性实例包括吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、辛啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹啉基、咔唑基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可以是单环或双环的。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”、“杂芳基”或“杂芳族”互换使用，这些术语中的任何一个都包括任选被取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基，其中烷基和杂芳基部分独立地被任选取代。

[0492] 如本文所用，术语“杂环”、“杂环基”(heterocyclyl)、“杂环基(heterocyclic radical)”和“杂环”可互换使用，并且是指稳定的5元至7元单环或7元至10 元双环杂环部分，其为饱和或部分不饱和，并且除了碳原子之外还具有一个或多个，优选一至四个如上定义的杂原子。当用于指杂环的环原子时，术语“氮”包括取代的氮。例如，在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中，氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或$^{+}$NR(如在N-取代的吡咯烷基中)。

[0493] 杂环可以在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子上与其侧基连接，并且可以任选地取代任何环原子。此类饱和或部分不饱和杂环基团的实例包括但不限于四氢呋喃基、四

氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂䓬基、氧氮杂䓬基、硫氮杂䓬基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基团”、“杂环部分”和“杂环基”在本文中可互换使用，并且还包括其中杂环基环与一个或多个芳基、杂芳基或脂环族环稠合的基团，诸如吲哚啉基、3H-吲哚基、苯并二氢吡喃基、菲啶基或四氢喹啉基。杂环基可以是单环或双环的。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基，其中烷基和杂环基部分独立地被任选取代。

[0494] 如本文所用，术语“部分不饱和”是指包含至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和”旨在涵盖具有多个不饱和位点的环，但不旨在包括如本文所定义的芳基或杂芳基部分。

[0495] 如本文所述，本发明的化合物可以含有“任选取代的”部分。一般来说，术语“取代的”，无论前面是否有术语“任选地”，是指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基取代。除非另有说明，否则“任选取代的”基团可以在该基团的每个可取代位置处具有合适的取代基，并且当任何给定结构中的多于一个位置可以被多于一个选自特定基团的取代基取代时，每个位置处的取代基可以相同或不同。本发明设想的取代基的组合优选是导致形成稳定或化学上可行的化合物的那些。如本文所用，术语“稳定的”是指当经受允许其产生、检测以及在某些实施方案中其回收、纯化和用于本文公开的一个或多个目的的条件下时基本上未改变的化合物。

[0496] 可取代碳上的每个任选取代基是独立地选自以下的单价取代基：卤素；$-(CH_2)_{0-4}R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$；$-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$、$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}Ph$，其可以被$R^\circ$取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可以被$R^\circ$取代；$-CH=CHPh$，其可以被$R^\circ$取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}-$ 吡啶基，其可以被R°取代；$-NO_2$；$-CN$；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$；$-C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$；$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$、SC(S)SR°；$-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$；$-C(S)NR^\circ_2$；$-C(S)SR^\circ$；$-SC(S)SR^\circ$、$-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$；$-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$；$-C(O)C(O)R^\circ$；$-C(O)CH_2C(O)R^\circ$；$-C(NOR^\circ)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$；$-S(O)_2NR^\circ_2$；$-S(O)(NR^\circ)R^\circ$；$-S(O)_2N=C(NR^\circ_2)_2$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$；$-N(OR^\circ)R^\circ$；$-C(NH)NR^\circ_2$；$-P(O)_2R^\circ$；$-P(O)R^\circ_2$；$-OP(O)R^\circ_2$；$-OP(O)(OR^\circ)_2$；$SiR^\circ_3$；$-(C_{1-4}$直链或支链亚烷基$)O-N(R^\circ)_2$；或$-(C_{1-4}$直链或支链亚烷基$)C(O)O-N(R^\circ)_2$。

[0497] 每个R°独立地是氢、C_{1-6}脂族、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、$-CH_2-$(5-6元杂芳基环)、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环，或者，尽管有上述定义，两个独立出现的R°连同其间插原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环，其可以被选自=O和=S的R°的饱和碳原子上的二价取代基取代；或者每个R°任选地被独立地选自以下的单价取代基取代：卤素、$-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$、-(卤代$R^\bullet$)、$-(CH_2)_{0-2}OH$、$-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$、$-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$；$-O$(卤代$R^\bullet$)、$-CN$、$-N_3$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$、$-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$、$-(CH_2)_{0-2}SH$、$-(CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$、$-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$、$-NO_2$、$-SiR^\bullet_3$、$-OSiR^\bullet_3$、$-C(O)SR^\bullet$、$-(C_{1-4}$直链或支

链亚烷基)C(O)OR•或-SSR•。

[0498] 每个R•独立地选自C_{1-4}脂族、-CH_2Ph、-O(CH_2)$_{0-1}$Ph或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环,并且其中每个R•是未取代的,或者前面有卤基的位置仅被一个或多个卤素取代;或者其中饱和碳上的任选取代基是独立地选自=O、=S、=NNR*$_2$、=NNHC(O)R*、=NNHC(O)OR*、=NNHS(O)$_2$R*、=NR*、=NOR*、-O(C(R*$_2$))$_{2-3}$O-或-S(C(R*$_2$))$_{2-3}$S-的二价取代基,或者键结到"任选取代的"基团的邻位可取代碳的二价取代基是-O(CR^*_2)$_{2-3}$O-,其中R*每次独立出现时选自氢、C_{1-6}脂族或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫原子的杂原子的未取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0499] 当R*是C_{1-6}脂族时,R*任选地被卤素、-R•、-(卤代R•)、-OH、-OR•、-O(卤代R•)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR•、-NH_2、-NHR•、-NR•$_2$或-NO_2取代,其中每个R•独立地选自C_{1-4}脂族、-CH_2Ph、-O(CH_2)$_{0-1}$Ph或具有0- 4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环,并且其中每个R•是未取代的或前面有卤基的位置仅被一个或多个卤素取代。

[0500] 可取代氮上的任选取代基独立地为$-R^{\dagger}$、$-NR^{\dagger}_2$、$-C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)OR^{\dagger}$、$-C(O)C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$、$-S(O)_2R^{\dagger}$、$-S(O)_2NR^{\dagger}_2$、$-C(S)NR^{\dagger}_2$、$-C(NH)NR^{\dagger}_2$或$-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$;其中每个$R^{\dagger}$独立地是氢、$C_{1-6}$脂族、未取代的-OPh或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环,或者两个独立出现的$R^{\dagger}$与其间插原子一起形成具有0- 4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环;其中当$R^{\dagger}$是C_{1-6}脂族时,$R^{\dagger}$任选地被卤素、-R•、-(卤代 R•)、-OH、-OR•、-O(卤代R•)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR•、-NH_2、-NHR•、-NR•$_2$或-NO_2取代,其中每个R•独立地选自C_{1-4}脂族、-CH_2Ph、-O(CH_2)$_{0-1}$Ph或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环,并且其中每个R•是未取代的或前面有卤基的位置仅被一个或多个卤素取代。

[0501] 如本文所用,术语"药学上可接受的盐"是指在合理的医学判断范围内适合用于与人和低等动物的组织接触而没有不适当的毒性、刺激性、过敏反应等并且与合理的收益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19 中详细描述了药学上可接受的盐,所述文献以引用的方式并入本文。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括那些衍生自合适的无机和有机酸和碱的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例包括氨基(或其他碱性基团)与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或与有机酸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的盐,或通过使用本领域中使用的其他方法如离子交换形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸酯、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、

戊酸盐等等。

[0502] 衍生自适当碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵和$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其他药学上可接受的盐在适当时包括使用抗衡离子如卤化物、氢氧化物、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0503] 除非另有说明，否则本文所述的结构还意指包括该结构的所有异构体例如，对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)形式；例如，每个不对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体以及Z和E构象异构体。因此，本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)混合物都在本发明的范围内。除非另有说明，否则本发明的化合物的所有互变异构形式都在本发明的范围内。另外，除非另有说明，否则本文所述的结构还意指包括仅在一个或多个同位素富集的原子存在下不同的化合物。例如，具有包括氢被氘或氚替代，或者碳被^{13}C-或^{14}C-富集的碳替代的本发明结构的化合物在本发明的范围内。根据本发明，这些化合物可用作例如分析工具、生物测定中的探针或治疗剂。

[0504] 3.用途、制剂和施用

[0505] 淋巴导向脂质前药的用途

[0506] 公开的淋巴导向脂质前药以及包含公开的脂质前药和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体的药学上可接受的组合物可用于治疗多种疾病、病症或疾患。这些疾病、病症或疾患包括本文所述的那些。

[0507] 本领域普通技术人员将认识并理解，已知本文所述的每种治疗剂与一种或多种疾病、病症或疾患的治疗有关。因此，应当理解，在某些实施方案中，本发明提供了一种治疗有需要的患者的疾病、病症或疾患的方法，其包括向所述患者施用公开的脂质前药。

[0508] 目前公开的脂质前药可用于将药剂稳定转运至肠淋巴并将药剂释放至淋巴、淋巴细胞、淋巴组织、具有高脂肪酶活性的组织如脂肪组织、某些癌症、肝脏或体循环中。公开的脂质前药对于受益于避免首过代谢的药剂的运输和释放特别有用，例如，当口服施用时表现出大于约50％首过代谢的治疗剂。在一些实施方案中，当口服施用时，治疗剂表现出大于约60％的首过代谢。在一些实施方案中，当口服施用时，治疗剂表现出大于约70％、80％或90％的首过代谢。

[0509] 可能受益于稳定转运至肠淋巴并在淋巴、淋巴细胞、淋巴组织、具有高脂肪酶活性的组织如脂肪组织、某些癌症、肝脏或体循环中释放的治疗剂包括但不限于本文列出的治疗剂，诸如别孕烷醇酮、孕烷醇酮、孕烯醇酮、3β- 二氢孕酮、异孕烷醇酮、表孕烷醇酮、加奈索酮或21-羟基别孕烷醇酮。

[0510] 目前公开的脂质前药还可用于在淋巴系统内靶向释放治疗剂，例如在淋巴、淋巴细胞和淋巴组织中，以及在具有高脂肪酶活性的组织如脂肪组织、某些癌症或肝脏中。在一些实施方案中，当口服施用时，治疗剂表现出差的淋巴转运。在一些实施方案中，当口服施用时，治疗剂表现出小于70％、60％、 50％、40％、30％、20％、15％、10％、8％、5％、4％、3％、2％、1％、0.5％、 0.25％、0.2％、0.15％或0.1％。相反，本发明提供了此类治疗剂的改善的淋巴转运。在一些实施方案中，当口服施用时，公开的脂质前药表现出至少1％、 5％、7.5％、10％、12.5％、15％、20％、25％、30％、35％、40％或50％的淋巴转运。在一些实施方案中，当口服施用时，公开的脂质前药表现出约1％- 50％、5％-40％、10％-30％、15％-

25％或约50％、40％、30％、25％、20％、 15％、12.5％、10％、7.5％、5％、2.5％或1％的淋巴转运，如通过施用的脂质前药的w/w％或其脂质前药形式的治疗剂相对于未修饰的治疗剂的w/w％所测量。

[0511] 在一些实施方案中，所公开的脂质前药被递送至中枢神经系统(CNS)或经由淋巴系统穿过血脑屏障(BBB)。

[0512] 在一些实施方案中，本发明提供了一种治疗或预防疾病、病症或疾患的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的包含孕烷神经甾体治疗剂的公开的脂质前药。

[0513] 在一些实施方案中，本发明提供了一种药物组合物，其包含基本上如以下实施例之一中所述配制的公开的脂质前药或本文的另一种示例性制剂。在一些实施方案中，此类药物组合物在向受试者施用时提供药物代谢动力学结果，如下表B、C、D或E所述。

[0514] 药学上可接受的组合物

[0515] 根据另一个实施方案，本发明提供了一种组合物，其包含本公开的脂质前药和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。组合物中脂质前药的量是有效治疗有需要的患者的相关疾病、病症或疾患的量(“有效量”)。在一些实施方案中，本公开的组合物被配制用于向患者口服施用。

[0516] 术语“药学上可接受的载体、佐剂或媒介物”是指不破坏与其一起配制的剂的药理活性的无毒载体、佐剂或媒介物。可用于所公开组合物中的药学上可接受的载体、佐剂或媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸盐如硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。在一些实施方案中，组合物被配制成亲脂性混合物，诸如基于脂质的组合物。

[0517] 本发明的组合物可以通过口服、胃肠外、肠内、脑池内、腹膜内、吸入喷雾、局部、直肠、鼻内、经颊、阴道或通过植入的贮器施用。如本文所用，术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。在一些实施方案中，组合物通过口服、腹膜内或静脉内施用。在一些实施方案中，组合物是经粘膜制剂。在一些实施方案中，将组合物直接注射到淋巴系统中。本发明的组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性悬浮液。这些悬浮液可以根据本领域已知的技术，使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如作为 1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液 (Ringer’s solution)和等渗氯化钠溶液。此外，无菌的不挥发油通常用作溶剂或悬浮介质。

[0518] 为了有助于组合物的递送，可以使用任何温和的不挥发油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂，天然药学上可接受的油如橄榄油或蓖麻油也是如此，尤其是以其聚氧乙烯化形式。这些油溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂，诸如羧甲基纤维素或类似的分散剂，其通常用于配制药学上可接受的剂型，包括乳剂和悬浮液。其他常用的表面活性剂，诸如Tweens、Spans和其他乳化剂或生物利用度增强剂，其通常用于制造药学上可接受的固体、液体或其他剂型，也可用于配

制目的。

[0519] 药学上可接受的组合物可以以任何口服可接受的剂型口服施用，包括但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在口服片剂的情况下，常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。也可以添加润滑剂，诸如硬脂酸镁。对于胶囊形式的口服施用，有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当口服需要水性悬浮液时，将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要，还可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0520] 另选地，药学上可接受的组合物可以以用于直肠施用的栓剂形式施用。这些可以通过将剂与合适的无刺激性赋形剂混合来制备，所述赋形剂在室温下为固体，但在直肠温度下为液体，因此将在直肠中融化以释放药物。这些材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0521] 在一些实施方案中，药学上可接受的组合物被配制用于口服施用。此类制剂可以在有或没有食物的情况下施用。在一些实施方案中，药学上可接受的组合物在没有食物的情况下施用。在其他实施方案中，药学上可接受的组合物与食物一起施用。

[0522] 还应了解，任何特定患者的特定剂量和治疗方案将取决于多种因素，包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合以及主治医师的判断和所治疗的特定疾病的严重程度。

[0523] 用于口服施用的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性化合物之外，液体剂型还可以含有本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂，诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。除了惰性稀释剂之外，口服组合物还可以包含佐剂，诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0524] 可注射制剂，例如无菌可注射水性或油性悬浮液可以根据已知技术使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液，例如作为1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外，无菌的不挥发油通常用作溶剂或悬浮介质。为此，可以使用任何温和的不挥发油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外，脂肪酸如油酸用于制备注射剂。

[0525] 可注射制剂可以例如通过细菌截留过滤器过滤或通过以无菌固体组合物的形式掺入灭菌剂来灭菌，所述无菌固体组合物可以在使用前溶解或分散在无菌水或其他无菌可注射介质中。

[0526] 为了延长本发明的化合物的作用，通常需要减缓化合物从皮下或肌内注射的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。然后化合物的吸收速率取决于其溶解速率，而溶解速率又取决于晶体尺寸和晶型。另选地，肠胃外施用的化合物形式的延迟吸收通过将该化合物溶解或悬浮在油媒介物中来实现。通过在可生物降解的聚合物如聚交酯-聚乙交酯中形成化合物的微胶囊基质来制备可注射的贮库形式。根据化合物与聚合物的比率和所用特定聚合物的性质，可以控制化合物的释放速率。其他可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库式可注射制剂也可以通过将化合物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备。

[0527] 用于直肠或阴道施用的组合物优选为栓剂,其可以通过将本发明的化合物与合适的无刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备,所述栓剂蜡在环境温度下为固体但在体温下为液体,并且因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

[0528] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在此类固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体混合,诸如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,b)粘合剂,诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c)保湿剂,诸如甘油,d)崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e)溶液延迟剂诸如石蜡,f)吸收促进剂诸如季铵化合物,g)湿润剂诸如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,h)吸收剂诸如高岭土和膨润土,以及i)润滑剂诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。

[0529] 相似类型的固体组合物也可以用作使用此类赋形剂如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和壳如肠溶包衣和药物配制领域中众所周知的其他包衣来制备。它们可以任选地含有遮光剂,并且还可以是这样组成,即它们仅或优选地在肠道的某一部分,任选地以延迟的方式释放活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。相似类型的固体组合物也可以用作使用此类赋形剂如乳糖以及高分子量聚乙二醇等的软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0530] 如上所述,治疗剂也可以与一种或多种赋形剂以微胶囊形式存在。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和壳如肠溶包衣、控释包衣和药物配制领域中众所周知的其他包衣来制备。在此类固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。按照常规做法,此类剂型还可以包含除惰性稀释剂之外的其他物质,例如制片润滑剂和其他制片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。它们可以任选地含有遮光剂,并且还可以是这样的组成,其仅或优选地在肠道的某一部分中,任选地以延迟的方式释放活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。

[0531] 用于局部或透皮施用本发明的化合物的剂型包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何可能需要的防腐剂或缓冲剂混合。眼用制剂、滴耳剂和滴眼剂也被认为在本发明的范围内。此外,本发明考虑使用透皮贴剂,其具有向身体提供化合物的受控递送的额外优点。此类剂型可以通过将化合物溶解或分散在适当的介质中来制备。吸收促进剂也可用于增加化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0532] 在一些实施方案中,脂质前药被配制成可口服施用的基于脂质的制剂。用于口服递送的基于脂质的制剂是本领域已知的,并且可以包括例如通常含有一种或多种脂质成分的基本上非水性的媒介物。根据脂质制剂分类系统(LFCS),脂质媒介物和所得脂质制剂可根据其共有的共同特征如下所述有用地分类(Pouton,C.W.,Eur.J.Pharm.Sci.11(补编2),S93-S98,2000;Pouton, C.W.,Eur.J.Pharm.Sci.29 278-287,2006)。

[0533] 脂质媒介物和所得脂质制剂可以含有油/脂质和/或表面活性剂，任选含有共溶剂。在LFCS术语中，I型制剂包括需要消化的油或脂质，诸如甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯及其组合。II型制剂是不溶于水的自乳化药物递送系统(SEDDS)，其含有I型制剂中使用的脂质和油，以及额外的不溶于水的表面活性剂。III型制剂是SEDDS或自微乳化药物递送系统(SMEDDS)，其含有I型制剂中使用的脂质和油，以及额外的水溶性表面活性剂和/或共溶剂(IIIa型)或更大比例的水溶性组分(IIIb型)。IV型制剂主要含有亲水性表面活性剂和共溶剂(例如，PEG、丙二醇和二乙二醇单乙醚)，并且可用于水溶性差但非亲脂性的药物。本文考虑将任何此类脂质制剂(I-IV型)与公开的脂质前药或其药物组合物一起使用。

[0534] 在一些实施方案中，脂质媒介物含有一种或多种油或脂质，不含额外的表面活性剂、助表面活性剂或助乳化剂或共溶剂，即它基本上由一种或多种油或脂质组成。在一些另外的实施方案中，脂质媒介物含有一种或多种油或脂质以及一种或多种水不溶性表面活性剂，任选地以及一种或多种共溶剂。在一些实施方案中，脂质媒介物含有一种或多种油或脂质以及一种或多种水溶性表面活性剂，任选地以及一种或多种共溶剂。在一些实施方案中，脂质媒介物含有油/脂质、表面活性剂和共溶剂的混合物。在一些实施方案中，脂质媒介物基本上由一种或多种表面活性剂/助表面活性剂/助乳化剂和/或溶剂/共溶剂组成。

[0535] 可用于本发明的油或脂质的实例包括杏仁油、巴巴苏油、黑加仑籽油、琉璃苣油、芥花油、蓖麻油、椰子油、鱼肝油、玉米油、棉籽油、月见草油、鱼油、葡萄籽油、芥菜籽油、橄榄油、棕榈仁油、棕榈油、花生油、菜籽油、红花油、芝麻油、鲨鱼肝油、大豆油、葵花油、核桃油、小麦胚芽油、鳄梨油、麸皮油、氢化蓖麻油、氢化椰子油、氢化棉籽油、氢化棕榈油、氢化大豆油、部分氢化大豆油、氢化植物油、辛酸/癸酸甘油酯、分馏甘油三酯、三癸酸甘油酯、三己酸甘油酯、三辛酸甘油酯、三辛酸甘油酯/三癸酸甘油酯、三辛酸甘油酯/三癸酸甘油酯、三辛酸甘油酯/三癸酸甘油酯/三月桂酸甘油酯、三辛酸甘油酯/三癸酸甘油酯/三亚油酸甘油酯、三辛酸甘油酯/三癸酸甘油酯 /三硬脂酸甘油酯、三月桂酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、单亚油酸甘油酯、三亚油酸甘油酯、三油酸甘油酯、十一烷酸甘油三酯、甘油三硬脂酸酯亚油酸甘油酯、饱和聚糖化甘油酯、主要含有C_{8-12}脂肪酸链的合成中链甘油三酯、主要含有C_{8-12}脂肪酸链的中链甘油三酯、主要含有>C_{12}脂肪酸链的长链甘油三酯、改性甘油三酯、分馏甘油三酯及其混合物。

[0536] 可用于此类制剂中的甘油单酯和甘油二酯的实例包括具有8至40个碳原子的脂肪酸链的甘油单酯和甘油二酯，包括水解椰子油(例如，Capmul® MCM)、水解玉米油(例如，Maisine™35-1)。在一些实施方案中，甘油单酯和甘油二酯是具有8至18个碳链长度的脂肪酸链的甘油的单饱和或二饱和脂肪酸酯(例如，单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、单辛酸甘油酯、二辛酸甘油酯、单癸酸甘油酯和二癸酸甘油酯)。适用于增强脂溶性化合物的吸收和转运的脂肪酸混合物(“结构化甘油酯”)公开于例如美国专利第6,013,665号中，该专利特此以引用方式并入。

[0537] 用于脂质制剂的合适表面活性剂包括C_{8-22}脂肪酸的丙二醇单酯和二酯，诸如但不限于丙二醇单辛酸酯、丙二醇二辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯，以商品名如Capryol®90、Labrafac®PG、Lauroglycol®FCC销售；糖脂肪酸酯，诸如但不限于蔗糖棕榈酸酯、蔗糖月桂酸酯和蔗糖硬脂酸酯；脱水山梨糖醇脂肪酸酯，诸如但不限于脱水山梨糖醇月桂酸酯、脱

水山梨糖醇棕榈酸酯和脱水山梨糖醇油酸酯;聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯,诸如但不限于聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80和聚山梨醇酯85;聚氧乙烯单脂肪和二脂肪酸酯,包括但不限于聚氧乙烯40硬脂酸酯和聚氧乙烯40油酸酯;C_{8-22}脂肪酸的聚氧乙烯单酯和二酯与C_{8-22}脂肪酸的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯的混合物,以商品名如Labrasol®、Gelucire®44/14、Gelucire®50/13和Labrafil®销售;聚氧乙烯蓖麻油化合物,诸如但不限于聚氧乙烯35蓖麻油、聚氧乙烯40氢化蓖麻油和聚氧乙烯60氢化蓖麻油,以商品名如Cremophor®/Kolliphor EL、Cremophor®/Kolliphor®RH40和Cremophor®/Kolliphor®RH60销售;聚氧乙烯烷基醚,包括但不限于聚氧乙烯20十六十八醇醚和聚氧乙烯10油基醚;DL-α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯;甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯;C_{8-22}脂肪酸的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯;蔗糖单酯、二酯和三酯;二辛基磺基琥珀酸钠;聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物,诸如但不限于泊洛沙姆124、泊洛沙姆188和泊洛沙姆407;C_{8-22}脂肪醇的聚氧乙烯醚,包括但不限于聚氧乙烯月桂醇、聚氧乙烯鲸蜡醇、聚氧乙烯硬脂醇、聚氧乙烯油醇,以商品名如Brij®35、Brij®58、Brij®78、Brij® 98销售,或其任何两种或更多种的混合物。

[0538] 在制剂中可以使用助乳化剂或助表面活性剂。合适的助乳化剂或助表面活性剂可以是磷酸甘油酯;磷脂,例如卵磷脂,或在室温下为液体的游离脂肪酸,例如异硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、棕榈酸、硬脂酸、月桂酸、癸酸、辛酸和己酸。

[0539] 合适的溶剂/共溶剂包括乙醇、丙二醇、聚乙二醇、二乙二醇单乙醚和甘油。

[0540] 聚合物也可用于制剂中以抑制药物沉淀或改变药物释放速率。已经显示出一系列聚合物赋予这些性质,并且为本领域技术人员众所周知。合适的聚合物包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酰琥珀酸酯、其他纤维素衍生的聚合物如甲基纤维素;聚(甲基)丙烯酸酯,诸如Eudragit系列聚合物,包括Eudragit E100,聚乙烯吡咯烷酮或其他聚合物,如例如Warren等人,Mol. Pharmaceutics 2013,10,2823-2848中所述。

[0541] 可以特别选择制剂以提供活性物质在胃肠道(GI)中的持续释放,从而控制吸收速率。可以使用许多不同的方法来实现这些目的,包括使用在GI道中缓慢分散/溶蚀的高熔点脂质,或形成缓慢溶蚀的基质的聚合物。这些制剂可以采取大单片剂型的形式,或者可以以微米或纳米颗粒基质的形式存在,如例如在Mishra,Handbook of Encapsulation and Controlled Release,CRC Press, Boca Raton,(2016)ISBN 978-1-4822-3234-9、Wilson and Crowley Controlled Release in Oral Drug Delivery,Springer,NY,ISBN 978-1-4614-1004-1(2011)或 Wise,Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology,Marcel Dekker,NY,ISBN 0-82467-0369-3(2000)中所述。

[0542] 制剂还可以含有本领域技术人员通常已知的包含在基于脂质的制剂中的材料,包括抗氧化剂,例如丁基化羟基茴香醚(BHA)或丁基化羟基甲苯 (BHT)和固化剂,诸如微孔二氧化硅,例如偏硅酸铝镁(Neusilin)。

[0543] 在一些实施方案中,脂质前药可以与酶抑制剂共同口服施用以增加前药在胃肠道或肠上皮细胞中的稳定性。在某些实施方案中,酶抑制剂抑制胰脂肪酶,其实例包括但不限于Alli®(奥利司他(orlistat))。在其他实施方案中,设想酶抑制剂将抑制细胞脂肪酶,诸如单酰基甘油脂肪酶,其实例包括但不限于JZL184(4-硝基苯基-4-[双(1,3-苯并二氧戊

环-5-基)(羟基)甲基]哌啶-1-羧酸酯)。

[0544] 组合疗法

[0545] 所提供的脂质前药或其药学上可接受的组合物可以与一种或多种另外的治疗剂和/或治疗方法组合施用于有需要的患者。

[0546] 脂质前药或其药学上可接受的组合物可以单独施用或与一种或多种其他治疗性化合物组合施用,可以采取固定组合形式的可能的组合疗法,或者脂质前药或组合物与一种或多种其他治疗性化合物交错施用或彼此独立施用,或者固定组合与一种或多种其他治疗性化合物组合施用。所公开的脂质前药或组合物可以另外或附加地施用,特别是用于与化学疗法、放射疗法、免疫疗法、光线疗法、外科手术或这些的组合组合的肿瘤治疗。如上所述,在其他治疗策略的背景下,长期治疗与辅助治疗同样是可能的。其他可能的治疗是在肿瘤消退后维持患者状态的疗法,或者甚至是例如处于危险中的患者的化学预防性疗法。

[0547] 作为多剂量方案的一部分,这些额外的剂可以与所提供的脂质前药或组合物分开施用。另选地,这些剂可以是单一剂型的一部分,与单一组合物中公开的脂质前药一起混合。如果作为多剂量方案的一部分施用,则可以彼此同时、依次或在一段时间内给药两种活性剂。

[0548] 如本文所用,术语“组合”、“组合的”和相关术语是指根据本公开内容同时或依序施用治疗剂。例如,所公开的脂质前体药物可以与另一种治疗剂以分开的单位剂型同时或依次施用,或者以单一单位剂型一起施用。因此,本公开提供了一种单一单位剂型,其包含公开的脂质前药、另外的治疗剂和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。在一些实施方案中,另外的剂被配制在与脂质前药分开的组合物中。

[0549] 可以与载体材料组合以产生单一剂型的公开的脂质前药和另外的治疗剂(在包含如上所述的另外的治疗剂的那些组合物中)的量将根据所治疗的患者和特定的施用方式而变化。在某些实施方案中,应当配制本发明的组合物,使得可以施用约0.01-500mg/kg体重/天的所公开的脂质前药的剂量。

[0550] 在包含另外的治疗剂的那些组合物中,另外的治疗剂和所公开的脂质前药可以协同作用。因此,此类组合物中另外的治疗剂的量将小于仅使用该治疗剂的单一疗法中所需的量。在此类组合物中,可以施用约0.01μg/kg至100 mg/kg体重/天的另外的治疗剂的剂量。

[0551] 本发明的组合物中存在的另外的治疗剂的量将不超过在包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物中通常施用的量。优选地,在目前公开的组合物中另外的治疗剂的量将为包含该剂作为唯一治疗活性剂的组合物中通常存在的量的约50%至100%。

[0552] 可与本发明的脂质前药组合的剂的实例包括但不限于:阿尔茨海默氏病的治疗剂,诸如Aricept®和Exelon®;HIV治疗剂,诸如利托那韦(ritonavir);帕金森病的治疗剂,诸如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋 (entacapone)、罗匹尼罗(ropinirole)、普拉克索(pramipexole)、溴隐亭 (bromocriptine)、培高利特(pergolide)、三己芬迪(trihexyphendyl)和金刚烷胺;用于治疗多发性硬化(MS)的剂,诸如β干扰素(例如,Avonex®和Rebif®)、Copaxone®和米托蒽醌(mitoxantrone);哮喘的治疗剂,诸如沙丁胺醇(albuterol) 和Singulair®;用于治疗精神分裂症的剂,诸如再普乐(zyprexa)、维思

通 (risperdal)、思瑞康(seroquel)和氟哌啶醇(haloperidol);抗炎剂,诸如皮质类固醇、TNF阻断剂、IL-1 RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺胺吡啶;免疫调节剂和免疫抑制剂,诸如环孢菌素(cyclosporin)、他克莫司(tacrolimus)、雷帕霉素(rapamycin)、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil)、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶;神经营养因子,诸如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻断剂、利鲁唑(riluzole)和抗帕金森剂;用于治疗心血管疾病的剂,诸如β-阻断剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸盐、钙通道阻断剂和他汀类药物;用于治疗肝病的剂,诸如皮质类固醇、消胆胺(cholestyramine)、干扰素和抗病毒剂;用于治疗血液疾病的剂,诸如皮质类固醇、抗白血病剂和生长因子;延长或改善药物代谢动力学的剂,诸如细胞色素P450抑制剂(即代谢分解抑制剂)和CYP3A4抑制剂(例如,酮康唑(ketokenozole)和利托那韦),以及用于治疗免疫缺陷疾病的剂,诸如丙种球蛋白。

[0553] 在某些实施方案中,本发明的组合疗法包括单克隆抗体或siRNA治疗剂。

[0554] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种治疗炎性疾病、病症或疾患如神经炎性疾病或阿尔茨海默病的方法,该方法通过向有需要的患者施用所公开的脂质前药和一种或多种另外的治疗剂来进行。此类另外的治疗剂可以是小分子或生物制剂,并且包括例如对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药(NSAIDS)如阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、依托度酸(etodolac) (Lodine®)和塞来昔布(celecoxib)、秋水仙碱(Colcrys®)、皮质类固醇如泼尼松 (prednisone)、泼尼松龙(prednisolone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、氢化可的松(hydrocortisone)等、丙磺舒(probenecid)、别嘌呤醇(allopurinol)、非布司他(febuxostat) (Uloric®)、柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)、抗疟疾药如羟氯喹(Plaquenil®)和氯喹(Aralen®)、甲氨喋呤(methotrexate) (Rheumatrex®)、金盐如金硫代葡糖(Solganal®)、硫代苹果酸金(Myochrysine®)和金诺芬(auranofin) (Ridaura®)、D-青霉胺(Depen®或Cuprimine®)、硫唑嘌呤(Imuran®)、环磷酰胺(Cytoxan®)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)(Leukeran®)、环孢霉素(cyclosporine) (Sandimmune®)、来氟米特(leflunomide)(Arava®)和“抗TNF”剂如依那西普(etanercept) (Enbrel®)、英夫利昔单抗(infliximab) (Remicade®)、戈利木单抗 (golimumab) (Simponi®)、培化舍单抗(certolizumab pegol) (Cimzia®)和阿达木单抗(adalimumab) (Humira®)、“抗IL-1”剂如阿那白滞素(anakinra) (Kineret®)和利钠西普(rilonacept) (Arcalyst®)、卡那奴单抗(canakinumab) (Ilaris®)、抗 Jak抑制剂如托法替尼(tofacitinib)、抗体如利妥昔单抗(rituximab) (Rituxan®)、“抗T细胞”剂如阿巴西普(abatacept) (Orencia®)、“抗IL-6”剂如托珠单抗 (tocilizumab) (Actemra®)、双氯芬酸(diclofenac)、可的松(cortisone)、透明质酸(Synvisc®或Hyalgan®)、单克隆抗体如他尼组单抗(tanezumab)、抗凝血剂如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)和华法林

(warfarin)(Coumadin®)、止泻药如地芬诺酯(diphenoxylate)(Lomotil®)和洛哌丁胺(loperamide)(Imodium®)、胆汁酸结合剂如消胆胺、阿洛司琼(alosetron)(Lotronex®)、芦比前列酮 (lubiprostone)(Amitiza®)、缓泻药如镁乳、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®和Senokot®、抗胆碱能类或止痉挛药如双环胺(dicyclomine) (Bentyl®)、Singulair®、β-2激动剂如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(levalbuterol)(Xopenex®)、奥西那林(metaproterenol)(Alupent®)、醋酸吡布特罗(pirbuterol acetate)(Maxair®)、硫酸特布他林 (terbutaline sulfate)(Brethaire®)、羟萘酸沙美特罗(salmeterol xinafoate)(Serevent®)和福莫特罗(formoterol)(Foradil®)、抗胆碱能剂如异丙托溴铵 (ipratropium bromide)(Atrovent®)和噻托溴铵(tiotropium)(Spiriva®)、吸入性皮质类固醇如二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)(Beclovent®、Qvar®和Vanceril®)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)(Azmacort®)、莫米松(mometasone)(Asthmanex®)、布地奈德(budesonide)(Pulmocort®)和氟尼缩松(flunisolide)(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®、Dulera®、色甘酸钠(cromolyn sodium)(Intal®)、甲基黄嘌呤如茶碱(theophylline)(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)和氨茶碱(aminophylline)、IgE抗体如奥马珠单抗(omalizumab)(Xolair®)、核苷逆转录酶抑制剂如齐多夫定(zidovudine) (Retrovir®)、阿巴卡韦(abacavir)(Ziagen®)、阿巴卡韦/拉米夫定(lamivudine) (Epzicom®)、阿巴卡韦/拉米夫定/齐多夫定(Trizivir®)、去羟肌苷(didanosine) (Videx®)、恩曲他滨(emtricitabine)(Emtriva®)、拉米夫定(Epivir®)、拉米夫定/齐多夫定(Combivir®)、司他夫定(stavudine)(Zerit®)和扎西他滨(zalcitabine)(Hivid®)、非核苷逆转录酶抑制剂如地拉夫定(delavirdine)(Rescriptor®)、依法韦仑(efavirenz)(Sustiva®)、奈韦拉平(nevirapine)(Viramune®)和依曲韦林(etravirine)(Intelence®)、核苷酸逆转录酶抑制剂如替诺福韦(tenofovir) (Viread®)、蛋白酶抑制剂如氨普那韦(amprenavir)(Agenerase®)、阿扎那韦 (atazanavir)(Reyataz®)、达芦那韦(darunavir)(Prezista®)、福沙那韦 (fosamprenavir)(Lexiva®)、茚地那韦(indinavir)(Crixivan®)、洛匹那韦 (lopinavir)和利托那韦(ritonavir)(Kaletra®)、奈非那韦(nelfinavir)(Viracept®)、利托那韦(ritonavir)(Norvir®)、沙奎那韦(saquinavir)(Fortovase®或Invirase®) 和替拉那韦(tipranavir)(Aptivus®)、进入抑制剂如恩夫韦地(enfuvirtide) (Fuzeon®)和马拉维诺(maraviroc)(Selzentry®)、整合酶抑制剂如雷特格韦 (raltegravir)(Isentress®)、阿霉素(doxorubicin)

(Hydrodaunorubicin®)、长春新碱(vincristine)(Oncovin®)、硼替佐米(bortezomib)(Velcade®)和地塞米松 (dexamethasone)(Decadron®)以及来那度胺(lenalidomide)(Revlimid®)或其任何组合。

[0555] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种治疗抑郁性情绪障碍(例如,重度抑郁症、双相情感障碍、季节性情感障碍(SAD)、循环性情感障碍、经前焦虑症、持续性抑郁症、破坏性情绪失调障碍、与医学疾病相关的抑郁、产后抑郁)和/或焦虑症(例如,惊恐障碍和创伤后应激障碍)的方法,其包括向有需要的患者施用公开的脂质前药和一种或多种选自以下的另外的治疗剂:西酞普兰(citalopram)(Celexa®)、依他普仑(escitalopram)(Lexapro®)、氟西汀 (fluoxetine)(Prozac®)、氟伏沙明(fluvoxamine)(Luvox®/Luvox CR®)、帕罗西汀(paroxetine)(Paxil®/Paxil CR®)、舍曲林(sertraline)(Zoloft®)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)(Pristiq®)、度洛西汀(duloxetine)(Cymbalta®)、文拉法辛 (venlafaxine)(Effexor®/Effexor XR®)、米那普仑(milnacipran)(Savella®)、左米那普仑(levomilnacipran)(Fetzima®)、阿米替林(amitriptyline)(Elavil®)、地昔帕明(desipramine)(Norpramin®)、多虑平(doxepine)(Sinequan®)、米帕明(imipramine)(Tofranil®)、去甲替林(nortriptyline)(Pamelor®)、阿莫沙平(amoxapine)、氯米帕明(clomipramine)(Anafranil®)、马普替林(maprotiline)(Ludiomil®)、曲米帕明(trimipramine)(Surmontil®)、普罗替林(protriptyline)(Vivactil®)、苯乙肼(phenelzine)(Nardil®)、司来吉兰(selegiline)(Emsam®)、反苯环丙胺(tranylcypromine)(Parnate®)、安非他酮(bupropion)(Wellbutrin®)、米氮平(mirtazapine)(Remeron®)、奈法唑酮(nefazodone)(Serzone®)、曲唑酮 (trazodone)(Desyrel®、 Oleptro®)、维拉佐酮(vilazodone)(Viibryd®)和沃替西汀(vortioxetine)(Brintellix®)。

[0556] 在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗阿尔茨海默病的方法,其包括向有需要的患者施用所公开的脂质前药和一种或多种选自以下的另外的治疗剂:多奈哌齐(donepezil)(Aricept®)、利凡斯的明(rivastigmine)(Exelon®)、加兰他敏(galantamine)(Razadyne®)、他克林(tacrine)(Cognex®)和美金刚胺 (memantine)(Namenda®)。

[0557] 根据本发明的方法,所公开的脂质前药和组合物以及任何共同施用的另外的治疗剂可以使用有效治疗或减轻疾病、病症或疾患如炎性病症、神经退行性疾病或神经性病症或精神分裂症的严重程度的任何量和任何施用途径来施用。所需的确切量将因受试者而异,取决于受试者的物种、年龄和一般状况、感染的严重程度、特定药剂、其施用方式等。公开的脂质前药优选以剂量单位形式配制,以便于使用和剂量均匀。如本文所用,表述“剂量单位形式”是指适用于待治疗患者的药物的物理离散单位。然而,应当理解,所公开的脂质

前药或其组合物以及任何共同施用的另外的治疗剂的总日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何特定患者或生物体的具体有效剂量水平将取决于多种因素，包括所治疗的病症和病症的严重程度；所用特定脂质前药的活性；采用的具体组成；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；特定脂质前药或组合物的施用时间、施用途径和排泄速率；治疗的持续时间；与所用的特定脂质前药或组合物组合或同时使用的药物，以及医学领域众所周知的类似因素。如本文所用，术语“受试者”或“患者”是指动物，优选哺乳动物，并且最优选人。

[0558] 在一些实施方案中，选择剂量以考虑母体药物别孕烷醇酮(allo)的淋巴摄取、代谢和释放。例如，如果给定剂量的脂质前药比等效口服或静脉内注射剂量的别孕烷醇酮吸收更有效，则脂质前药的剂量减少适当的量，以产生所需的别孕烷醇酮的血浆或淋巴系统浓度。在一些实施方案中，选择剂量，使得口服施用剂量的脂质前药在患者的淋巴摄取、代谢和母体药物别孕烷醇酮的释放时，提供别孕烯醇酮的所需有效浓度，例如血浆或淋巴系统浓度，以治疗疾病、病症或疾患，诸如本文公开的那些。

[0559] 在一些实施方案中，脂质前药或其药学上可接受的盐的剂量为约0.01 mg/kg至约100mg/kg。在一些实施方案中，脂质前药或其药学上可接受的盐的剂量为约0.1mg/kg至约25mg/kg。在一些实施方案中，脂质前药或其药学上可接受的盐的剂量为约0.5mg/kg至约15mg/kg。在一些实施方案中，脂质前药或其药学上可接受的盐的剂量为约1mg/kg至约10mg/kg。在一些实施方案中，脂质前药或其药学上可接受的盐的剂量为约2mg/kg至约7.5mg/kg。在一些实施方案中，脂质前药或其药学上可接受的盐的剂量为约3.0 mg/kg至约7.0mg/kg。在一些实施方案中，脂质前药或其药学上可接受的盐的剂量为约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.3、1.5、1.7、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0或10.0mg/kg。

[0560] 在一些实施方案中，剂量为约1mg至约5g脂质前药或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，剂量为约10mg至约2.5g脂质前药或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，剂量为约100mg至约2.0g脂质前药或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，剂量为约250mg至约1.0g脂质前药或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，剂量为约500mg至约1.0 g脂质前药或其药学上可接受的盐。

[0561] 在一些实施方案中，计算脂质前药或其药学上可接受的盐的剂量，以在口服施用前体药物时提供特定剂量的别孕烷醇酮。在一些实施方案中，计算脂质前药或其药学上可接受的盐的剂量，以提供约0.01mg/kg至约100mg/kg 的别孕烷醇酮、0.1mg/kg至约25mg/kg、约0.5mg/kg至约15mg/kg、约1 mg/kg至约10mg/kg、约2mg/kg至约7.5mg/kg、约3.0mg/kg至约7.0mg/kg 的别孕烷醇酮。在一些实施方案中，计算脂质前药或其药学上可接受的盐的剂量，以在口服施用前药时提供约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、 0.9、1.0、1.3、1.5、1.7、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0 或10.0mg/kg的别孕烷醇酮。

[0562] 在一些实施方案中，计算脂质前药或其药学上可接受的盐的剂量，以在口服施用前药时提供约5mg至约3g的别孕烷醇酮。在一些实施方案中，计算剂量以提供约50mg至约2.5g的别孕烷醇酮，或约100mg至约1.5g、或约250mg至约1.0g的别孕烷醇酮。

[0563] 4.制备脂质前药的方法

[0564] 制备脂质前药的一般方法

[0565] 本发明的脂质前药化合物通常可以通过本领域技术人员已知的用于类似化合物的合成和/或半合成方法以及本文实施例中详细描述的方法来制备或分离。

[0566] 包含在公开的脂质前药(例如,与基于甘油酯的前药缀合)中的治疗剂可以商业购买或通过有机合成、半合成、发酵(例如,用病毒载体)和本领域已知的类似方法制备。

[0567] 在一些实施方案中,保护基团(如下文所定义)可用于操纵治疗剂,以制备与脂质前药结构的其余部分的缀合,例如,以防止不期望的副反应发生。

[0568] 在本文所述的合成方法中,如果描述了特定的保护基团("PG")、离去基团("LG")或转化条件,本领域普通技术人员将理解,其他保护基团、离去基团和转化条件也是合适的并且是预期的。此类基团和转化详细描述于 March's Advanced Organic Chemistry: Reactions,Mechanisms,and Structure,M. B.Smith和J.March,第7版,John Wiley&Sons,2013、Comprehensive Organic Transformations,R.C.Larock,第3版,John Wiley&Sons,2018和Protective Groups in Organic Synthesis,P.G.M.Wuts,第5版,John Wiley&Sons,2014,其中每一个的全部内容特此以引用的方式并入本文。

[0569] 如本文所用,短语"离去基团"(LG)包括但不限于卤素(例如,氟化物、氯化物、溴化物、碘化物)、磺酸盐(例如,甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、对溴苯磺酸盐、硝基苯磺酸盐、三氟甲磺酸盐)、重氮鎓等。

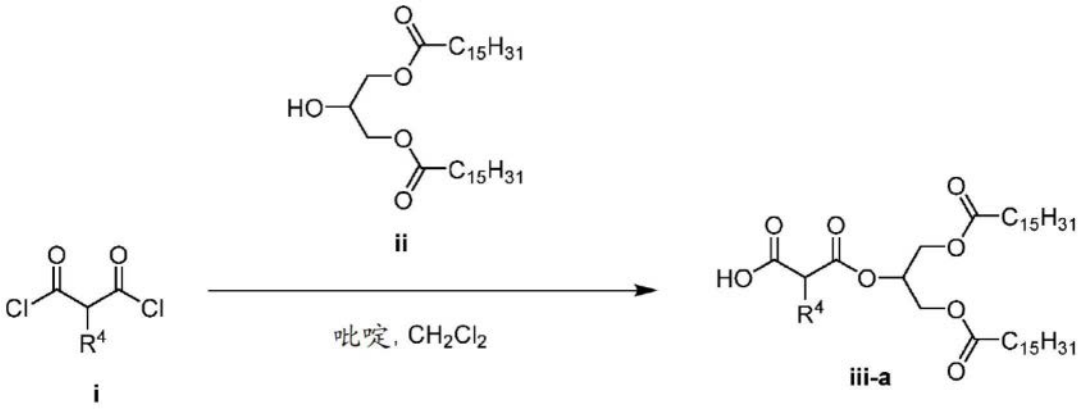
[0570] 如本文所用,短语"氧保护基团"包括例如羰基保护基团、羟基保护基团等。羟基保护基团是本领域众所周知的,并且包括在Protective Groups in Organic Synthesis,P.G.M.Wuts,第5版,John Wiley&Sons,2014和Philip Kocienski,in Protecting Groups,Georg Thieme Verlag Stuttgart,New York,1994 中详细描述的那些,其全部内容以引用的方式并入本文。合适的羟基保护基团的实例包括但不限于酯、烯丙基醚、醚、甲硅烷基醚、烷基醚、芳基烷基醚和烷氧基烷基醚。此类酯的实例包括甲酸酯、乙酸酯、碳酸酯和磺酸酯。具体实例包括甲酸酯、苯甲酰甲酸酯、氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯、4,4-(亚乙基二硫)戊酸酯、新戊酸(三甲基乙酰酯)、巴豆酸酯、4-甲氧基 -巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苄基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯、碳酸酯,诸如甲基、9-芴基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、 2-(苯基磺酰基)乙基、乙烯基、烯丙基和对硝基苄基。此类甲硅烷基醚的实例包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基和其他三烷基甲硅烷基醚。烷基醚包括甲基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、三苯甲基、叔丁基、烯丙基和烯丙氧基羰基醚或衍生物。烷氧基烷基醚包括缩醛,诸如甲氧基甲基、甲硫基甲基、(2-甲氧基乙氧基)甲基、苄氧基甲基、β-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基和四氢吡喃基醚。芳基烷基醚的实例包括苄基、对甲氧基苄基(MPM)、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基以及2-吡啶甲基和4-吡啶甲基。

[0571] 氨基保护基团是本领域众所周知的并且包括在Protective Groups in Organic Synthesis,P.G.M.Wuts,第5版,John Wiley&Sons,2014和Philip Kocienski,in Protecting Groups,Georg Thieme Verlag Stuttgart,New York,1994 中详细描述的那些,其全部内容以引用的方式并入本文。合适的氨基保护基团包括但不限于芳烷基胺、氨基甲酸酯、环状酰亚胺、烯丙基胺、酰胺等。此类基团的实例包括叔丁氧基羰基(Boc)、乙氧基

羰基、甲氧基羰基、三氯乙氧基羰基、烯丙氧基羰基(Alloc)、苄氧基羰基(Cbz)、烯丙基、邻苯二甲酰亚胺、苄基(Bn)、芴基甲基羰基(Fmoc)、甲酰基、乙酰基、氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、苯乙酰基、三氟乙酰基、苯甲酰基等。

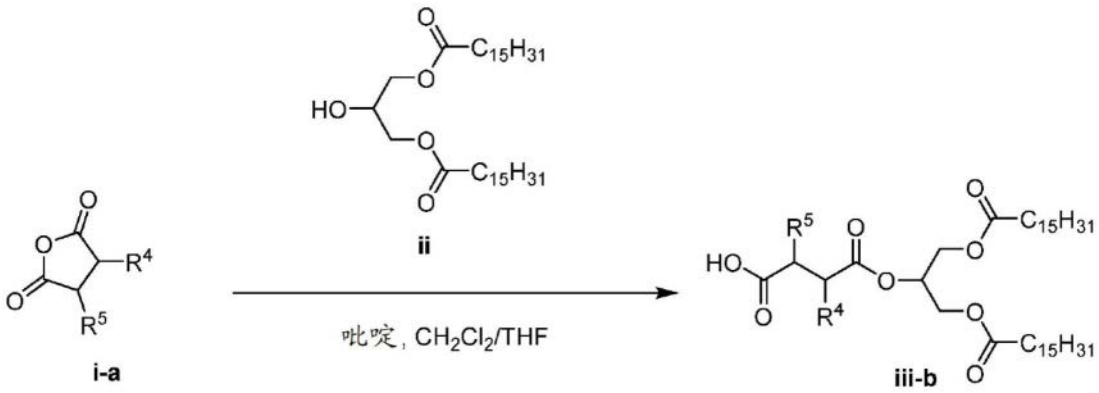
[0572] 本领域技术人员将会理解,本发明的化合物中存在的各种官能团如脂族基、醇、羧酸、酯、酰胺、醛、卤素和腈可以通过本领域公知的技术相互转化,包括但不限于还原、氧化、酯化、水解、部分氧化、部分还原、卤化、脱水、部分水合和水合。参见,例如,March's Advanced Organic Chemistry: Reactions,Mechanisms,and Structure,M.B.Smith and J.March,第7版,John Wiley&Sons,2013,其全部内容以引用的方式并入本文。此类相互转化可能需要一种或多种上述技术,并且下面描述了用于合成本发明的化合物的某些方法。

[0573] 作为一般策略,本发明的化合物可以通过以下途径之一合成:

[0574] 

[0575] 方案1.式iii-a的化合物的合成。

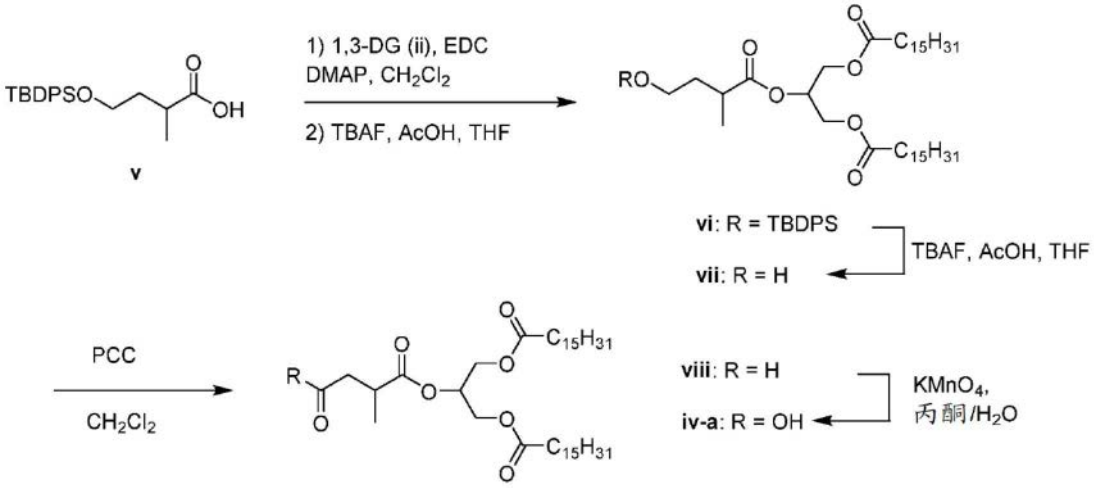
[0576] 二酰氯i,其易于从相应的丙二酸获得,可以与甘油二酯诸如ii在吡啶或另一种合适的碱存在下反应,得到酸-甘油三酯(酸-TG)iii-a(参见方案1)。式iii-a显示具有$C_{15}H_{31}$脂肪酸侧链,但其他脂肪酸(诸如上文所述的那些)可以在该式和下文所述的其他式中被取代。

[0577] 

[0578] 方案2.式iii-b的化合物的合成。

[0579] 在酸酐i-a可用的情况下,酸-TG iii-b可以通过在吡啶或另一种合适的碱存在下用甘油二酯ii开环而生成(方案2)。当酸酐i-a的R^4和R^5相同时,例如两者都是Me时,该方法效果最佳,但是当R^4和R^5彼此不同时,将产生酸-TG产物iv的区域异构体混合物。因此,在这种情况下可以有利地采用其他方法,诸如方案3中概述的方法。

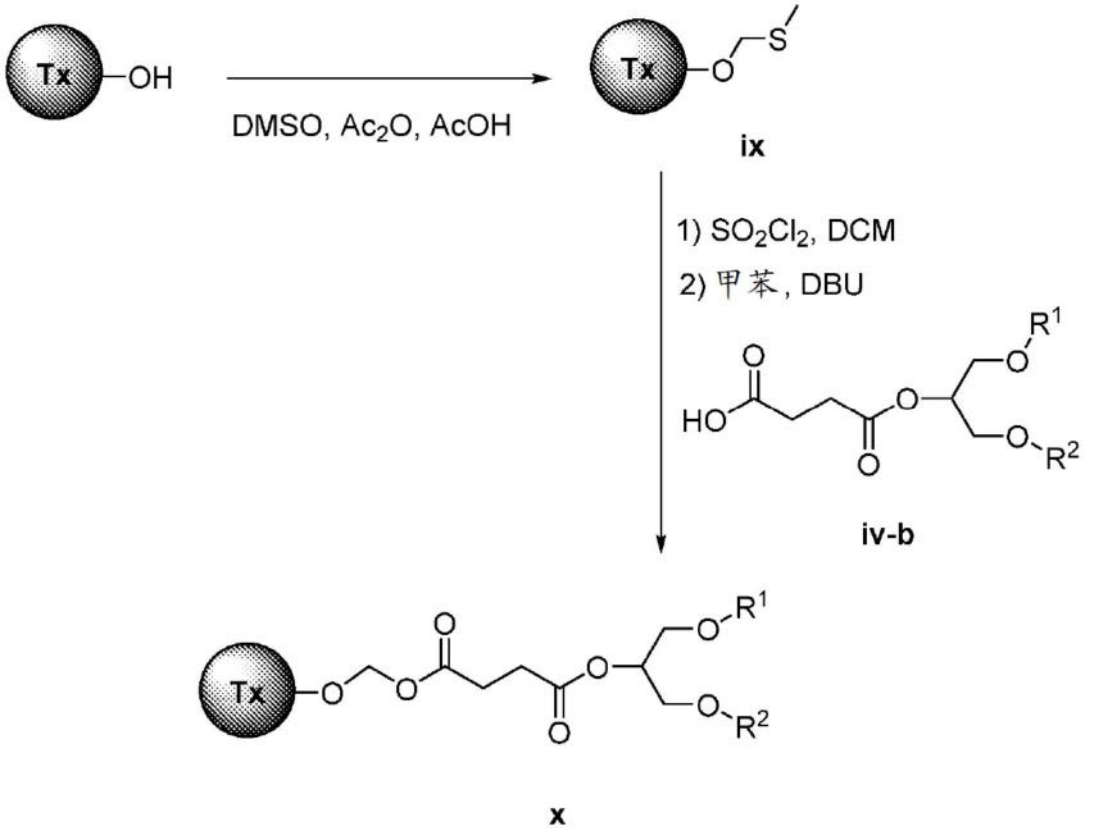
[0580]



[0581] 方案3.其中R^4=Me、烷基等并且R^5=H的式iv的化合物的合成。

[0582] 为了在其中R^4=Me或其他烷基或取代基并且R^5=H的具体实施例中获得作为单一区域异构体的酸-TG iv-a,已知的羧酸v(Lienard,B.M.R.等人, Org.Biomol.Chem.2008, 6,(13),2282-2292)可以用作起点(参见方案3)。酸v 与1,3-DG ii在标准条件下的偶联产生TBDPS保护的甘油三酯vi,其可以用适当的条件如TBAF和AcOH处理,得到醇vii。然后可以使用两步氧化方法(例如,PCC,然后$KMnO_4$)经由中间体醛viii将醇vii转化成所需的酸-TG iv。

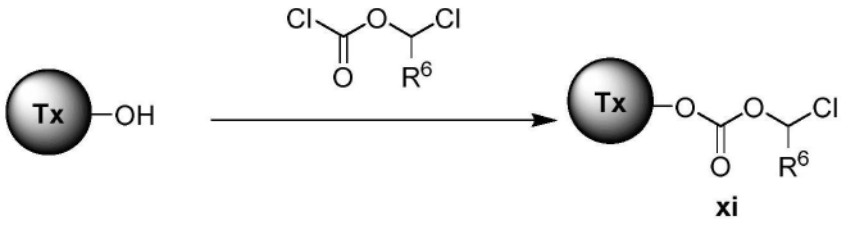
[0583]



[0584] 方案4.其中-M-是缩醛自降解(ASI)基团的式x的化合物的合成。

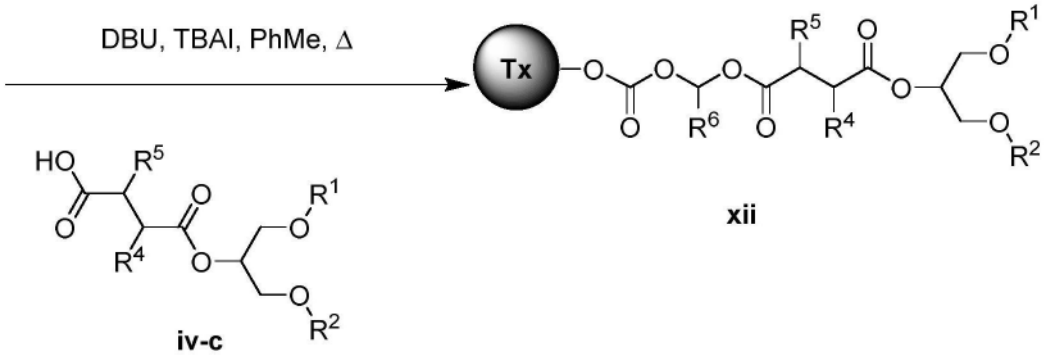
[0585] 为了合成在药剂和烷基间隔基之间含有缩醛自降解(ASI)基团的化合物,在与酸-甘油三酯iii缀合之前,必须将带有醇的母体分子官能化和活化,如上文方案4中所述。在乙酸酐和乙酸的混合物中用DMSO处理醇导致(甲硫基)甲基(MTM)醚ix的形成。使用磺酰氯活

化MTM醚ix形成推测的亚砜物质，其可以与酸-甘油三酯iv-b的羧酸酯反应，得到目标化合物x。



xi

[0586]

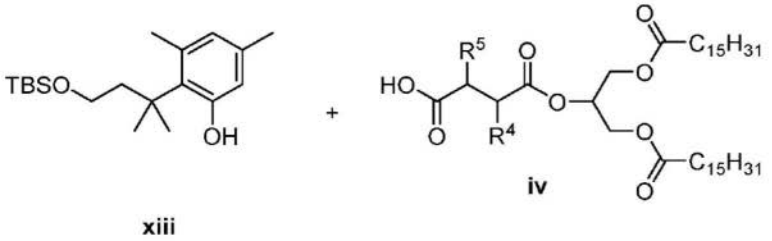


xii

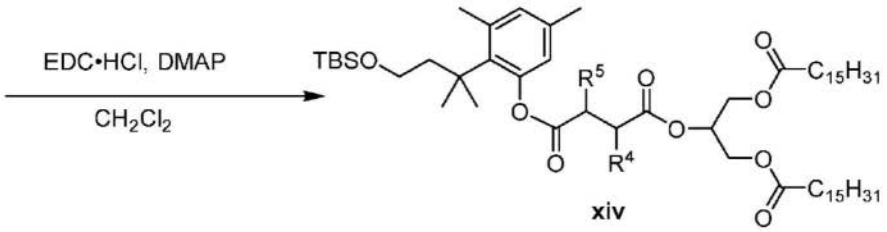
iv-c

[0587] 方案5.其中-M-是羧基缩醛(CASI)或羧基(甲基缩醛)(CMSI)自降解基团的式xii的化合物的合成。

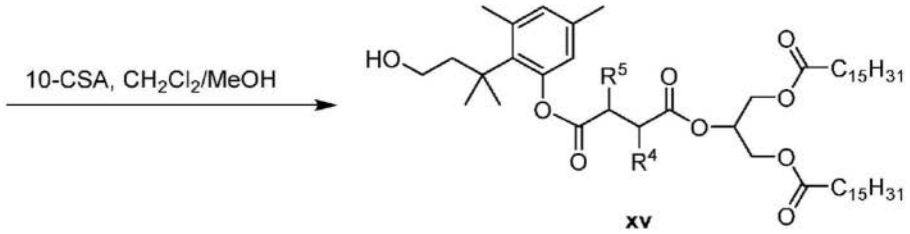
[0588] 在药剂含有醇、酚或胺(伯或仲)官能团的情况下，可以使用缩醛自降解基团的修饰形式，其中包括额外的羧基。母体药物与氯甲酸氯烷基酯反应得到氯烷基碳酸酯(如图所示)或氨基甲酸酯xi(参见方案5)。然后通过在合适的溶剂如回流甲苯中用衍生自酸-TG iv-c的羧酸酯处理来完成卤化物离去基团的置换，得到目标化合物xii。



xiii

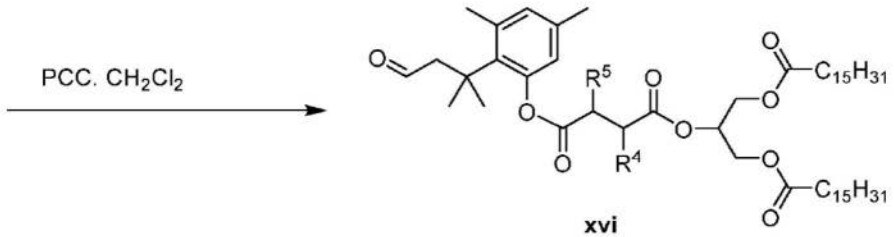


xiv

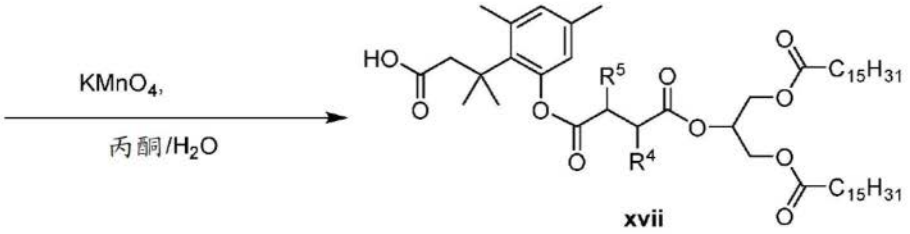


xv

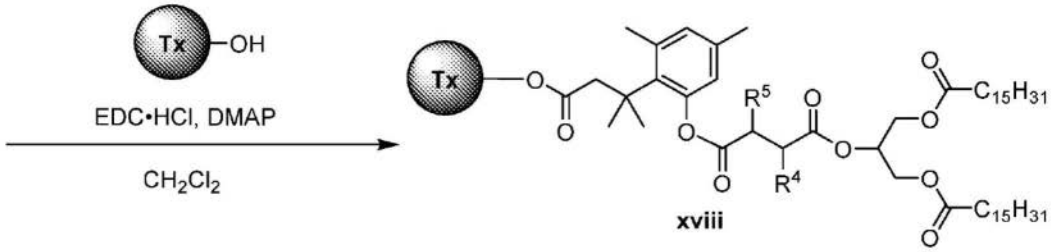
[0589]



xvi



xvii

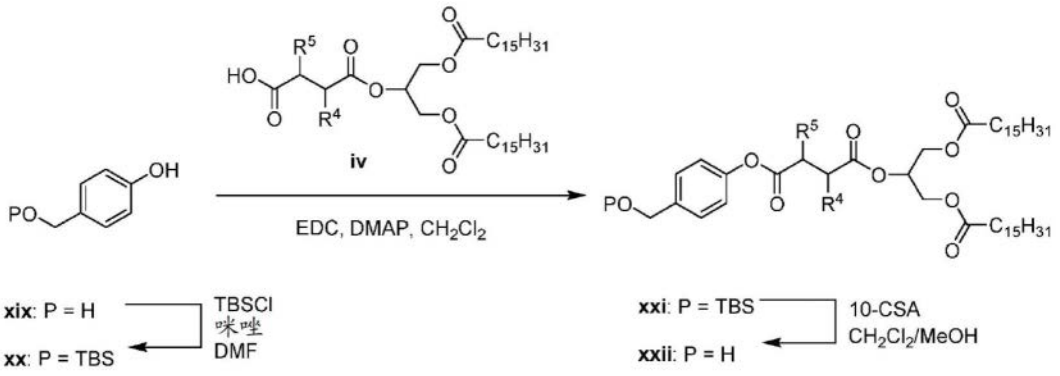


xviii

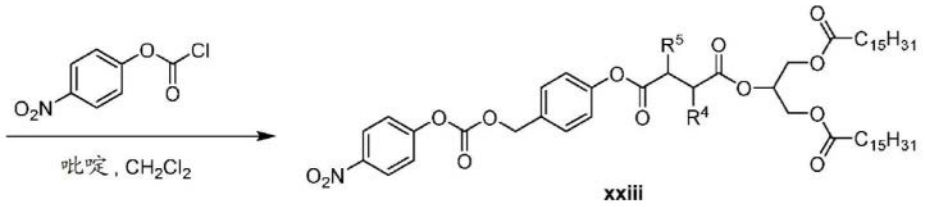
[0590] 方案6.其中-M-是三甲基-锁(TML)自降解基团的式xviii的化合物的合成。

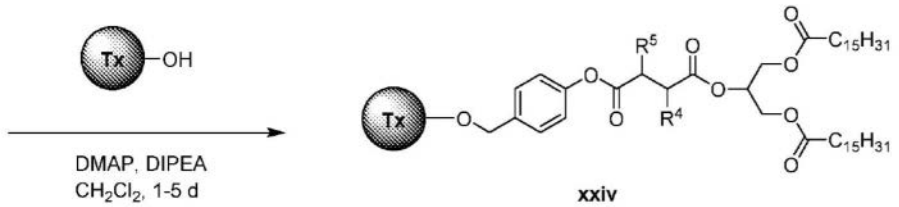
[0591] 为了合成在药剂与烷基间隔基之间含有三甲基锁(TML)自降解基团以促进母体分子的全身性释放的前药(Levine,M.N.;Raines,R.T.Chem.Sci.2012, 3,2412-2420,其以引用的方式并入本文),酸-甘油三酯iv通常在与药物制剂缀合之前用TML部分官能化,如方案6所述。酸-TG iv与TML酚xiii在标准条件下的偶联得到甘油三酯xiv,其可以在酸性条件(10-樟脑磺酸)下脱保护,得到醇xv。首先将醇xv依次氧化成醛xvi,并且然后氧化成酸

xvii,接着在标准条件下偶联至含醇(所示)、胺或磺酰胺的药物制剂,可以得到目标化合物xviii。



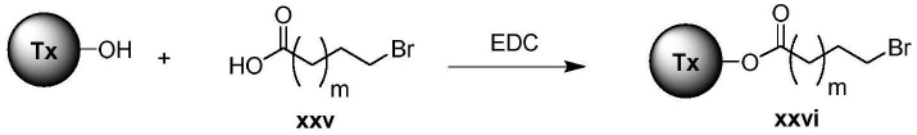
[0592]



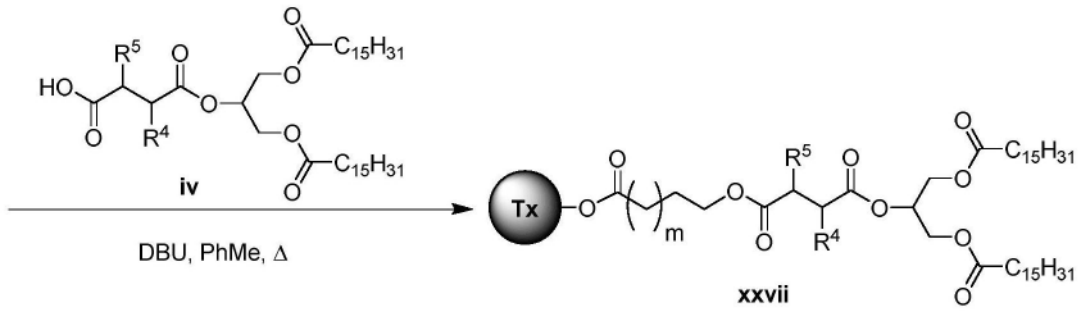


[0593] 方案7.其中-M-是对羟基苄基羰基(PHB)自降解基团的式xxiv的化合物的合成。

[0594] 为了合成含有对羟基苄基(PHB)羰基自降解基团的化合物,首先将对羟基苄醇(xix)的伯羟基保护为甲硅烷基醚,并将游离酚羟基与酸-TG iv偶联,得到PHB甘油三酯xxi(参见方案7)。在去除硅保护基团后,伯醇xxii可以通过用对硝基苯基(PNP)氯甲酸酯处理来活化,得到PNP碳酸酯xxiii。然后通过在碱性条件下与药剂(显示为A-OH)反应实现PNP基团的置换,得到所需化合物xxiv。



[0595]



[0596] 方案8.其中-M-是翻转酯自降解(FSI)基团式III的化合物的合成。

[0597] 不希望受理论束缚，据信翻转酯自降解(FSI)基团可以通过环化机制释放游离药剂，导致四碳(FSI-4)或五碳(FSI-5)内酯的损失。另选地，剂的释放可以通过体内的化学或酶促机制发生。FSI前药可以通过使药剂(所示的A-OH) 与4-溴丁酸(m＝1)或5-溴戊酸(m＝2)(xxv)偶联得到溴化物xxvi来合成(参见方案8)。使用衍生自酸-TG iv的羧酸酯置换溴化物xxvi产生目标化合物 xxvii中所需的酯键。

[0598] 范例

[0599] 实施例1:中间体的合成

[0600] 缩写列表

[0601] 当量或eq:摩尔当量

[0602] rt:室温

[0603] UV:紫外线

[0604] HPLC:高压液相色谱法

[0605] Rt:保留时间

[0606] LCMS或LC-MS:液相色谱-质谱

[0607] NMR:核磁共振

[0608] TLC:薄层色谱法

[0609] sat;饱和

[0610] aq:水溶液

[0611] Ac;乙酰基

[0612] BINAP:(±)-2,2′-双(二苯基膦基)-1,1′-联萘

[0613] Bn:苄基

[0614] DBU:1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯

[0615] DCC:N,N'-二环己基碳二亚胺

[0616] DCM:二氯甲烷

[0617] DCE:二氯乙烷

[0618] DEA:二乙胺

[0619] DIPA:二异丙胺

[0620] DM水:去离子水

[0621] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0622] DMSO:二甲亚砜

[0623] DMPU:N,N′-二甲基亚丙基脲

[0624] ACN或MeCN:乙腈

[0625] DIPEA:二异丙基乙胺

[0626] EA或EtOAc:乙酸乙酯

[0627] EDCI、EDC或EDAC:1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺

[0628] TEA:三乙胺

[0629] THF:四氢呋喃

[0630] TBS:叔丁基二甲基甲硅烷基

[0631] KHMDS:六甲基二甲硅烷基叠氮化钾

[0632] Tf:三氟甲磺酸盐

[0633] Ms:甲磺酰基

[0634] NBS:N-溴代琥珀酰亚胺

[0635] PCC:氯铬酸吡啶鎓

[0636] PE:石油醚

[0637] TFA:三氟乙酸

[0638] MMPP:单过氧邻苯二甲酸镁

[0639] HATU:1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐

[0640] Cy:环己基

[0641] Tol:甲苯

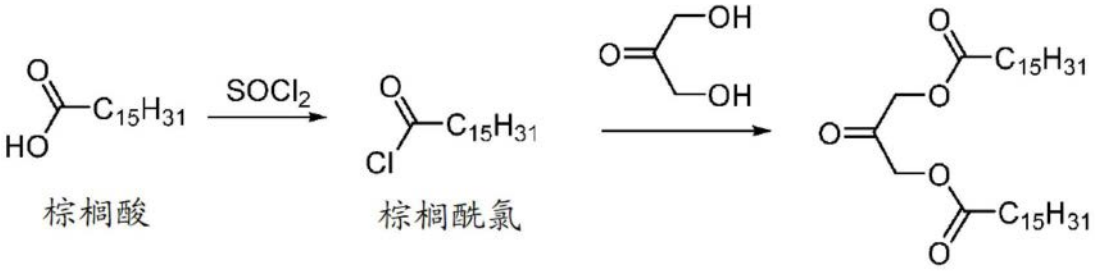
[0642] DMP:Dess-Martin过碘烷

[0643] IBX:2-碘酰基苯甲酸

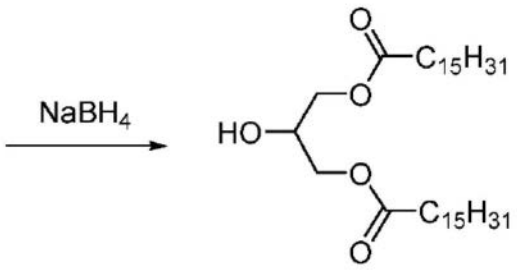
[0644] PMB:对甲氧基苄基

[0645] SEM:[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基

[0646] 1,3-DG(中间体2):



[0647]



[0648] 方案9.中间体2的合成。

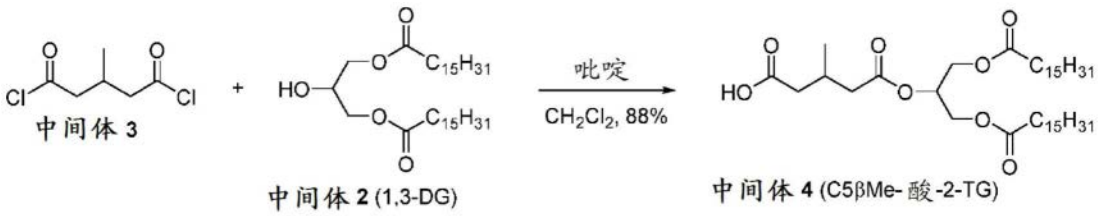
[0649] 在室温下,将DMF(1mL,13.7mmol)添加到棕榈酸(433g,1.69mol)于亚硫酰氯(500mL,6.3mol)中的混合物中。将所得反应混合物在回流下加热 3h。将其浓缩至干燥,得到呈淡黄色油状物的棕榈酰氯(453g,1.64mol,97%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0650] 在氮气下,在室温下,向1,3-二羟基丙-2-酮(77g,0.855mol)和无水吡啶 (140g,1.76mol)在无水二氯甲烷(2500mL)中的混合物中添加棕榈酰氯(453 g,1.64mol)。将混合物在室温下搅拌16h。将其用MeOH(1000mL)和水 (2000mL)稀释,并搅拌30min。通过过滤收集沉淀物并干燥,得到呈白色固体状的中间体1(462g,0.815mmol,95%产率)。

[0651] 在0℃下,将中间体1(220g,388mmol)溶解在THF(3000mL)和水(200 mL)的溶液中。

分批添加硼氢化钠(22g,579mmol)。添加后,过滤混合物以得到滤饼,将其干燥,得到呈白色固体状的化合物中间体2(1,3-DG)(177g, 311mmol,80%产率)。LC-MS:MS m/z=591(M+Na+),RT=4.39min;^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.20-4.05(m,5H),2.35(t,J=7.6Hz,4H),1.62(t,J= 7.6Hz,4H),1.25(s,48H),0.88(t,J=6.6Hz,6H)。

[0652] C5βMe-酸-2-TG(中间体4):

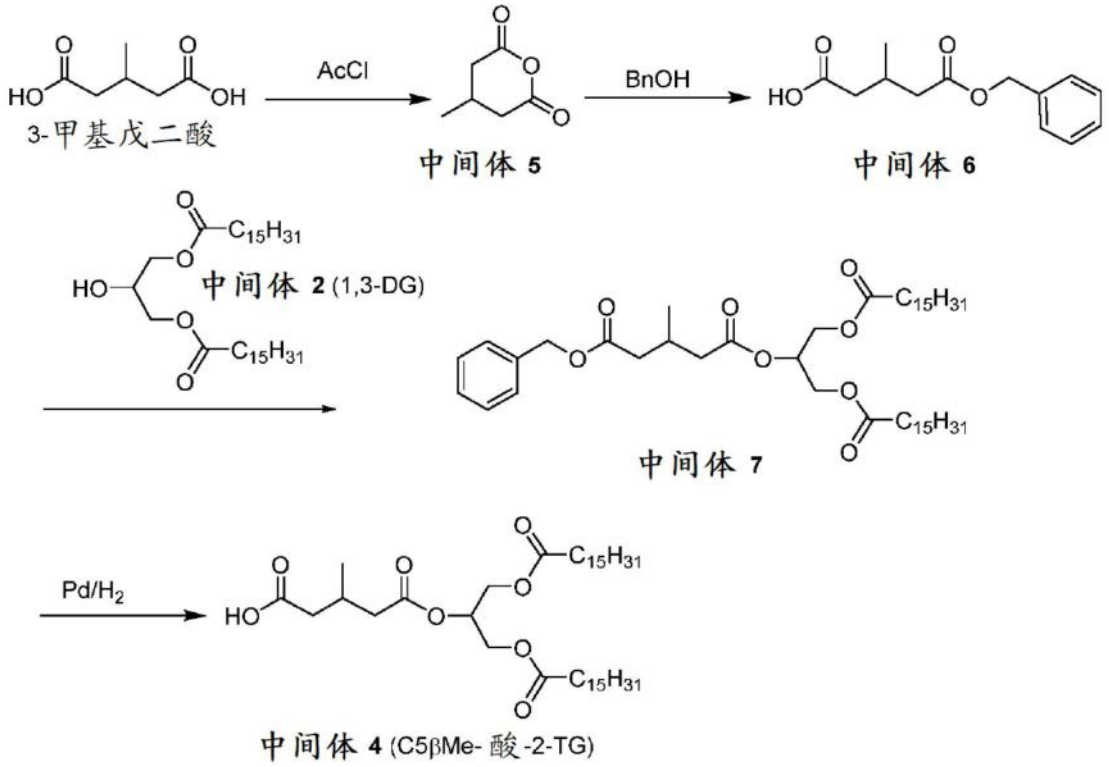
[0653] 

[0654] 方案10.中间体4的合成。

[0655] 将3-甲基戊二酸(500mg,3.42mmol)和DMF(两滴)在亚硫酰氯(2.48mL, 34.2mmol)中的混合物加热回流两小时。将反应物冷却至室温,用甲苯(5mL) 稀释,并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的二酰氯中间体3(584mg,83%),其未经纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.02(dd,J=17.3,6.1Hz, 2H),2.89(dd,J=17.3,7.2Hz,2H),2.61(m,1H),1.13(d,J=6.8Hz,2H)。

[0656] 将中间体2(1,3-DG)(50.0mg,0.0879mmol)和吡啶(71.1μL,0.879mmol) 在二氯甲烷(2mL)中的溶液添加到含酰基氯中间体3(80.4mg,0.439)的二氯甲烷(1.5mL)中,并将混合物加热回流两小时。将反应物冷却至室温,用乙酸乙酯(15mL)和1M HCl(5mL)稀释,并且分离有机相。将水层进一步用乙酸乙酯(2×20mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用1M HCl(20mL)和盐水(2×30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(20%至45%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色固体状的中间体4(54.0mg, 88%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.27(m,1H),4.311(dd,J=11.9,4.2Hz, 1H),4.305(dd,J=11.9,4.2Hz,1H),4.14(dd,J=11.9,5.6Hz,2H),2.52-2.39 (m,3H),2.36-2.24(m,6H),1.66-1.55(m,4H),1.37-1.17(m,48H),1.06(d, J=6.3Hz,3H),0.88(t,J=6.8Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ178.1(C), 173.5(2C;C),171.4(C),69.3(CH),62.2(2C;CH_2),40.7(CH_2),40.4(CH_2),34.1 (2C;CH_2),32.1(2C;CH_2),29.82(6C;CH_2),29.78(4C;CH_2),29.74(2C;CH_2),29.6(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.2(2C;CH_2),27.3(CH),25.0 (2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),19.8(CH_3),14.2(2C;CH_3);ESI-HRMS:$C_{41}H_{76}NaO_8$ [M+Na^+]的计算值为719.5432;实测值为719.5451。

[0657] 替代程序(较大规模):

[0658] 

[0659] 方案11.中间体4的替代合成。

[0660] 将3-甲基戊二酸(100g,685mmol)和乙酰氯(250mL,3.53mol)的混合物加热回流16h,然后浓缩至干燥,然后在室温下添加到吡啶(270g,3.4mol) 和苄醇(100g,926mmol)于二氯甲烷(1500mL)中的溶液中。将混合物搅拌72 h。浓缩反应物,并且将残余物通过硅胶柱色谱法,用0至50%乙酸乙酯/石油醚洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的中间体6(70g,297mmol,43%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.39-7.30(m,5H),5.12(s,2H),2.52-2.25(m,5H), 1.04(d,J=6.6Hz,3H)。

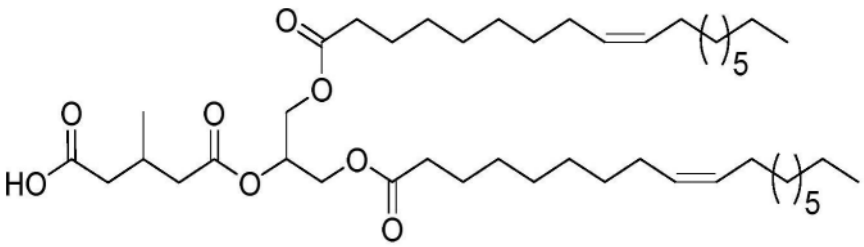
[0661] 向中间体6(70g,297mmol)和中间体2(1,3-DG)(80g,140mmol)于二氯甲烷(1500mL)中的混合物中添加EDCI(115g,600mmol)和DMAP(3.66 g,30mmol)。在0℃下逐滴添加三乙胺(100mL,719mmol)。将混合物在室温下搅拌72h。将反应物浓缩至干燥,并且残余物通过硅胶柱色谱法,用0 至50%乙酸乙酯/石油醚洗脱来纯化,得到呈白色固体状的中间体7(68g, 86.5mmol,29%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.40-7.32(m,5H),5.30- 5.24(m,1H),5.12(s,2H),4.31-4.27(m,2H),4.17-4.10(m,2H),2.50-2.38(m, 3H),2.34-2.28(m,6H),1.61-1.55(m,4H),1.35-1.20(m,48H),1.02(d,J=6.4 Hz,3H),0.88(t,J=6.6Hz,6H)。

[0662] 使中间体7(68g,86.5mmol)和钯/碳(3g)悬浮于THF(400mL)中。使混合物在氢气气氛下于30℃下氢化16h,然后过滤并浓缩至干燥。将残余物通过用己烷研磨来进一步纯化,得到呈白色固体状的中间体4(C5βMe-酸-2-TG) (51g,73.2mmol,84%产率)。LC-MS:MS m/z=719(M+Na+),RT=3.83min. ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.31-5.25(m,1H),4.34-4.29(m,2H),4.16-4.12 (m,2H),2.49-2.40(m,3H),2.33-2.28(m,6H),1.62-1.57(m,4H),1.35-1.20(m, 48H),1.06(d,J=6.4Hz,3H),0.88(t,J=6.6Hz,6H)。

[0663] C5βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体210):

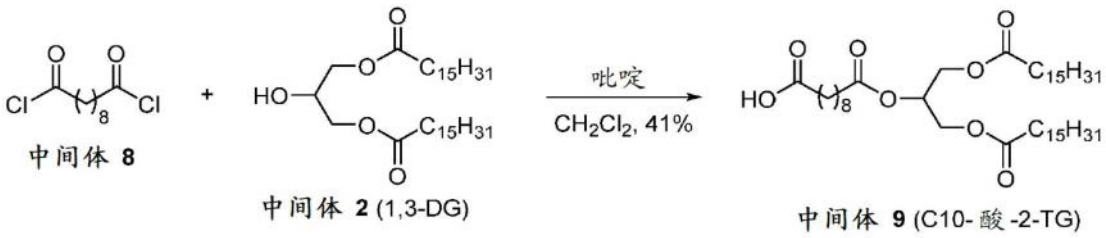
[0664] 使用方案10中描述的用于合成中间体4的程序,由中间体112制备化合物中间体

210：

[0665] 

[0666] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.41(m,4H),5.30(m,1H),4.35(m,2H),4.20 (m,2H),2.54(d,2H),2.39(m,4H),2.36(m,2H),2.05(m,8H),1.74(m,1H),1.73 (m,4H),1.1-1.3(m,40H),1.05(d,3H),0.9(t,6H)；^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$) δ176.7(1C,C=O),173.3(2C,C=O),171.8(1C,C=O),130.01(2C),129.74(2C)， 68.86(C,CH),62.13(2C),42.26 2C),40.9(2C),37.09(1C),33.99(2C),31.91 (2C),29.78-29.10(14C),27.7(3C),24.82(2C),22.71(2C),19.7(1C),16.32(1C) 14.14(2C)；MS(ESI,-ve)m/z:784.4(M-1)。

[0667] C10-酸-2-TG：

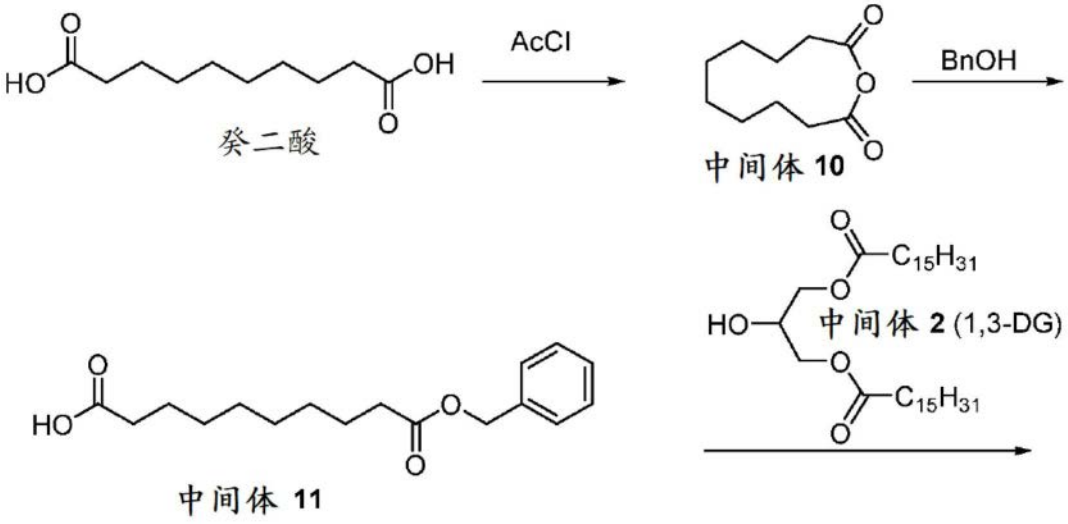
[0668] 

[0669] 方案12.中间体9的合成。

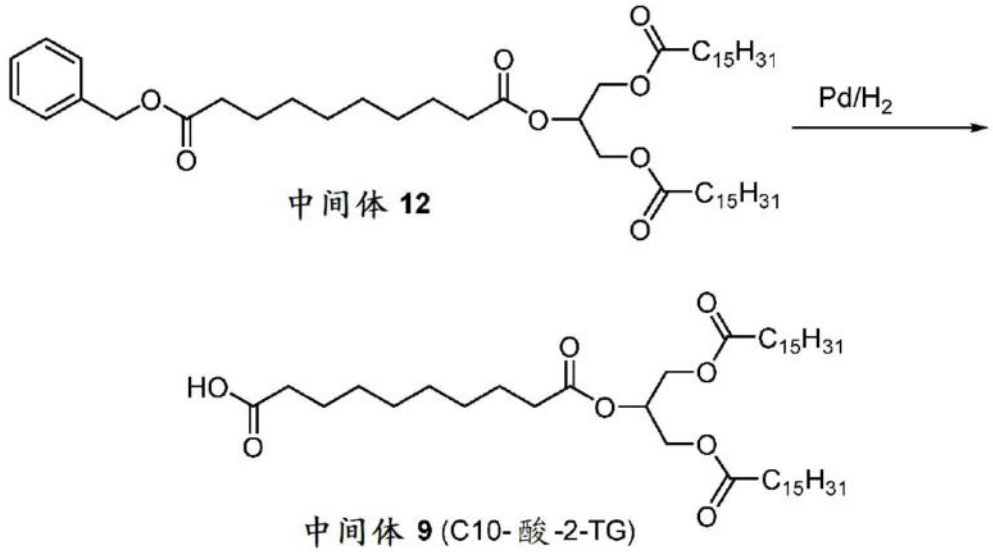
[0670] 将癸二酸(88.0mg,0.435mmol)和DMF(一滴)于亚硫酰氯(316μL,4.35 mmol)中的混合物加热回流1.5小时。将反应物冷却至室温,用甲苯(5mL)稀释并减压浓缩,得到呈黄色油状物的二酰氯中间体8(104mg,定量),其未经纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ2.88(t,J=7.3Hz,4H),1.76- 1.66(m,4H),1.42-1.26(m,8H)。

[0671] 将中间体2(1,3-DG)(45.0mg,0.0791mmol)和吡啶(64.0μL,0.791mmol) 于二氯甲烷(1.5mL)中的溶液添加到二酰氯中间体8(104mg,0.435mmol)于二氯甲烷(1.5mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌1.5小时。将反应物用乙酸乙酯(5mL)、水(10mL)和1M HCl(3mL)稀释,并且将水层用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机萃取物用1M HCl(30mL)和盐水(30mL) 洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(20％至50％乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈淡黄色固体状的中间体9(C10-酸-2-TG)(24.3 mg,41％)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.26(m,1H),4.29(dd,J=11.9,4.4 Hz,2H),4.14(dd,J=11.9,5.9Hz,2H),2.37-2.27(m,8H),1.70-1.53(m,8H)， 1.39-1.19(m,56H),0.87(t,J=6.9Hz,6H)；^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ 178.6(C),173.5(2C;C),173.0(C),69.0(CH),62.2(CH_2),34.3(CH_2),34.2(2C; CH_2),33.9(CH_2),32.01(2C;CH_2),29.85(6C;CH_2),29.81(4C;CH_2),29.77(2C; CH_2),29.6(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(2C;CH_2),29.2(2C;CH_2),29.11(CH_2),29.10(CH_2),25.00(2C;CH_2),24.95(CH_2),24.8(CH_2),22.8 (2C;CH_2),14.3(2C;CH_3)。

[0672] 替代程序(较大规模)：



[0673]



[0674] 方案13.中间体9的合成。

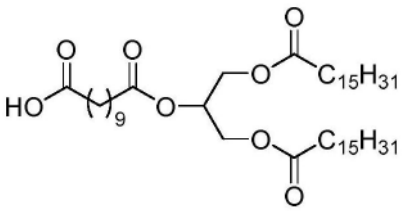
[0675] 将癸二酸(100g,495mmol)和乙酰氯(250mL,3.53mol)的混合物加热回流16h,然后冷却并浓缩至干燥。在室温下,将其添加到吡啶(270g,3.4mol) 和苄醇(100g,926mmol)于二氯甲烷(1500mL)中的溶液中,并将混合物搅拌 72h。浓缩反应物,并且残余物通过柱色谱法,用0至50%乙酸乙酯/石油醚洗脱来纯化,得到呈淡黄色油状物的中间体11(82g,281mmol,57%产率)。LC-MS:MS m/z=293(M+H+),RT=1.45min。

[0676] 向中间体11(82g,281mmol)和中间体2(1,3-DG)(80g,140mmol)于二氯甲烷(1500mL)中的混合物中添加EDCI(115g,600mmol)和DMAP(3.66 g,30mmol)。然后在0℃下逐滴添加三乙胺(100mL,719mmol)。将混合物在室温下搅拌72h。将反应物浓缩至干燥,并且残余物通过柱色谱法,用0 至50%乙酸乙酯/石油醚洗脱来纯化,得到呈白色固体状的中间体12(65g,77mmol,27%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.38-7.29(m,5H),5.27-5.25 (m,1H),5.11(s,2H),4.31-4.27(m,2H),4.17-4.12(m,2H),2.37-2.29(m,8H), 1.65-1.57(m,8H),1.35-1.20(m,56H),0.88(t,J=6.6Hz,6H)。

[0677] 使中间体12(65g,77mmol)和钯/碳(3g)悬浮于THF(400mL)中。将混合物在氢气气氛下于30℃下氢化16h,然后将其过滤,并且将滤液浓缩至干燥,并且然后通过用己烷研磨

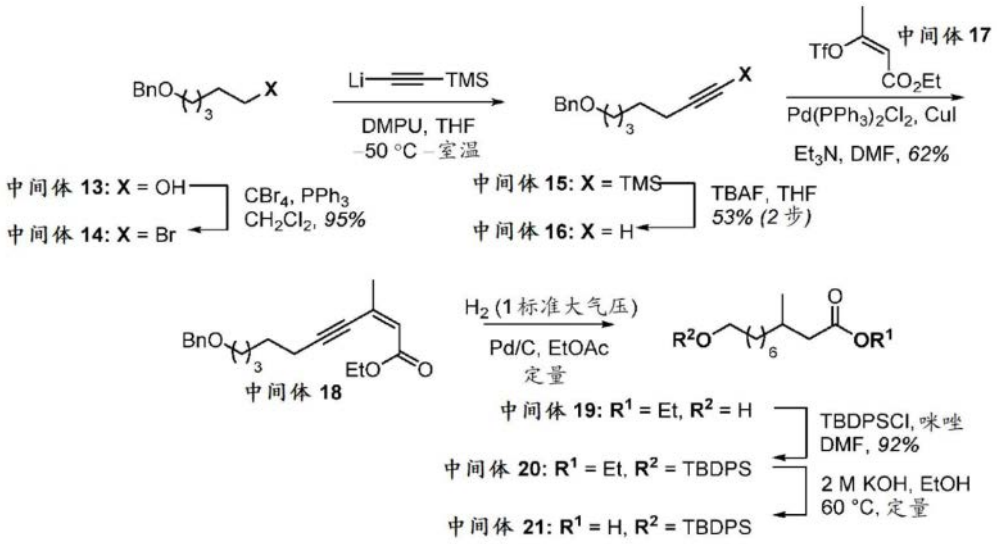
来进一步纯化,得到呈白色固体状的中间体9 (C10-酸-2-TG)(50g,66.4mmol,86%产率)。LC-MS:MS m/z=775(M+Na+), RT=5.95min;^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.29-5.24(m,1H),4.31-4.27(m, 2H),4.19-4.12(m,2H),2.37-2.39(m,8H),1.65-1.58(m,8H),1.35-1.20(m,56H), 0.88(t,J=6.6Hz,6H)。

[0678] 使用类似的方法制备中间体120:

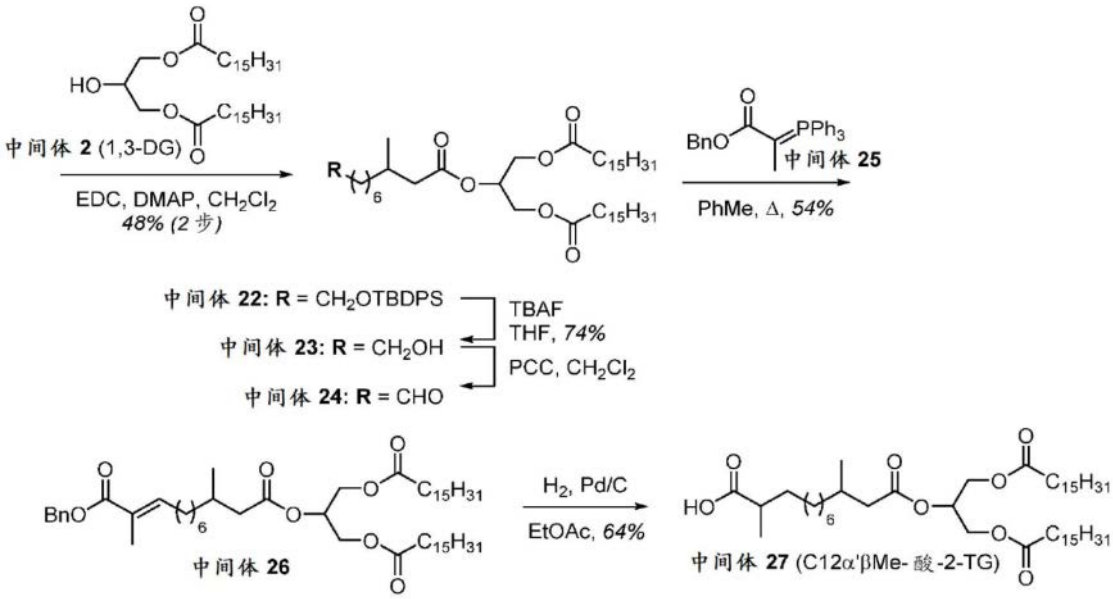
[0679] 

[0680] ^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.25(m,1H),4.28(dd,J=11.9,4.3Hz,2H), 4.13(dd,J=11.9,5.9Hz,2H),2.35-2.26(m,8H),1.65-1.54(m,8H),1.35- 1.18(m,58H),0.86(t,J=6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ179.9(C), 173.4(2C;C),173.0(C),69.0(CH),62.2(2C;CH_2),34.3(CH_2),34.2(2C;CH_2), 34.1(CH_2),32.0(2C;CH_2),29.81(6C;CH_2),29.77(4C;CH_2),29.74(2C;CH_2), 29.59(2C;CH_2),29.48(2C;CH_2),29.38(2C;CH_2),29.36(CH_2),29.31(2C;CH_2), 29.22(2C;CH_2),29.15(CH_2),29.13(CH_2),25.0(3C;CH_2),24.8(CH_2),22.8(2C;CH_2),14.2(2C;CH_3)。ESI-HRMS:$C_{46}H_{86}NaO_8$[M+Na^+]的计算值为789.6215;实测值为789.6218。

[0681] C12α'βMe-酸-2-TG(中间体23和中间体27):



[0682]



[0683] 方案14.中间体23和中间体27的合成。

[0684] 中间体13:根据以下制备:Young,I.S.;Kerr,M.A.J.Am.Chem.Soc. 2007,129,1465-1469。

[0685] 中间体14:根据以下制备:Chowdhury,R.;Ghosh,S.K.Org.Lett.2009, 11,3270-3273。

[0686] 在-78℃下,将正丁基锂(n-BuLi,1.6M于己烷中,765μL,1.23mmol) 缓慢添加到TMS-乙炔(198μL,1.40mmol)于THF(1.5mL)中的溶液中,并且将混合物在-78℃下搅拌五分钟,然后升温至室温,并且再搅拌15分钟。将反应物再冷却至-50℃,逐滴添加溴化物中间体14(90.0mg,0.350mmol) 于THF(1mL)中的溶液,并且将混合物在-50℃下搅拌15分钟,并且然后在室温下搅拌17小时。将反应物用盐水(15mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×15mL) 萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(4%至5%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的TMS炔烃中间体15(45.9mg,48%),其还含有脱甲硅烷基的炔烃中间体16(9.7mg,通过^{1}H NMR积分为14%)和少量PPh_3。^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.26(m,5H),4.50(s,2H),3.48(t,J=6.5Hz,2H),2.23(t, J

＝7.0Hz,2H),1.68-1.60(m,2H),1.58-1.42(m,4H),0.14(s,J＝3.4Hz,7H)。

[0687] 在0℃下,将四丁基氟化铵(TBAF,1.0M于THF中,201μL,0.201 mmol)逐滴添加到甲硅烷基炔烃中间体15和炔烃中间体16(合并55.6mg, 0.215mmol)于THF(1mL)中的7:2混合物中,并将混合物在室温下搅拌一小时。将反应物用水(5mL)和饱和NH_4Cl水溶液(3mL)稀释并用乙酸乙酯(3× 10mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(4%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的炔烃中间体16(37.5mg,53%,经两步)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ7.39-7.27(m,5H),4.51(s,2H),3.49(t,J＝6.5Hz,2H),2.21(td,J＝6.9,2.6 Hz,2H),1.95(t,J＝2.7Hz,1H),1.70-1.61(m,2H),1.60-1.48(m,4H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ138.7(C),128.5(2C;CH),127.7(2C;CH),127.6(CH), 84.6(C),73.0(CH_2),70.3(CH_2),68.4(CH),29.4(CH_2),28.4(CH_2),25.5(CH_2), 18.5(CH_2)。

[0688] 中间体17:根据以下制备:Kim,H.-O.等人Synlett 1998,1059-1060。

[0689] 使用N_2气体使$PdCl_2(PPh_3)_2$(16.8mg,0.0240mmol)于DMF(1.5mL)中的悬浮液脱气五分钟,并且然后添加CuI(9.1mg,0.0480mmol)、Et_3N(66.8 μL,0.480mmol)以及炔烃中间体16(48.5mg,0.240mmol)和烯醇三氟甲磺酸盐中间体17(94.3mg,0.360mmol)于DMF(2mL)中的脱气溶液。使用N_2流对混合物再脱气五分钟,并且然后在50℃下加热一小时。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(30mL)稀释,用1M HCl、饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水(各20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法 (4%至5%乙酸乙酯/己烷)得到呈浅黄色油状物的烯炔中间体18(46.6mg, 62%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.24(m,5H),5.92(m,1H),4.50(s, 2H),4.17(q,J＝7.1Hz,2H),3.48(t,J＝6.5Hz,2H),2.45(t,J＝7.0Hz,2H), 2.01(d,J＝1.4Hz,3H),1.69-1.59(m,4H),1.56-1.49(m,2H),1.27(t,J＝7.1 Hz,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ165.4(C),138.8(C),135.9(C),128.5 (2C;CH),127.7(2C;CH),127.6(CH),123.4(CH),102.9(C),80.0(C),73.0(CH_2), 70.4(CH_2),60.0(CH_2),29.4(CH_2),28.4(CH_2),26.0(CH_3),25.7(CH_2),20.1 (CH_2),14.4(CH_3)。

[0690] 将三颈圆底烧瓶中的苄基醚中间体18(31.4mg,0.100mmol)于乙酸乙酯(8mL)中的溶液抽真空两次,并用N_2气体冲洗,然后添加钯/碳(10%w/w, 26.6mg,0.0250mmol),并且将所得悬浮液再次抽真空并用N_2冲洗三次。烧瓶装有H_2气球,抽真空并用H_2冲洗三次,并且将反应混合物在室温下在1 标准大气压的H_2下搅拌一小时。然后将烧瓶抽真空并用N_2冲洗,并且将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯(30mL)洗涤。将滤液减压浓缩,得到呈无色油状物的饱和醇中间体19(23.0mg,定量),其未经纯化即使用。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.12(q,J＝7.1Hz,2H),3.63(t,J＝6.6Hz,2H), 2.28(dd,J＝14.6,6.1Hz,1H),2.09(dd,J＝14.6,8.1Hz,1H),1.94(m,1H),1.60 -1.50(m,2H),1.25(t,J＝6.6Hz,3H),1.40-1.13(m,10H),0.92(d,J＝6.6Hz, 3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.6(C),63.2(CH_2),60.2(CH_2),42.1(CH_2), 36.8(CH_2),32.9(CH_2),30.5(CH),29.8(CH_2),29.5(CH_2),26.9(CH_2),25.8(CH_2), 19.9(CH_3),14.4(CH_3)。

[0691] 将咪唑(9.6mg,0.141mmol)和叔丁基(氯)二苯基硅烷(TBDPSCl,50.8μL,0.195mmol)添加到醇中间体19(18.0mg,0.0781mmol)于DMF(3mL)的溶液中,并且将混合物在室温下搅拌16小时。将反应物用乙酸乙酯(20mL)稀释,用盐水(2×20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(4%乙酸乙酯/己烷,0.5%Et_3N)纯化,得

到呈无色油状物的TBDPS 醚中间体20(33.7mg,92%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.70-7.64(m,4H), 7.45-7.33(m,6H),4.13(q,J=7.1Hz,2H),3.65(t,J=6.5Hz,2H),2.28(dd,J = 14.6,6.0Hz,1H),2.09(dd,J=14.6,8.2Hz,1H),1.94(m,1H),1.60-1.50(m, 2H),1.38-1.21(m,3H),1.05(s,J=2.9Hz,2H),1.05(s,9H),0.93(d,J=6.6 Hz,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.6(C),135.7(4C;CH),134.3(2C;C), 129.6(2C;CH),127.7(4C;CH),64.1(CH_2),60.2(CH_2),42.1(CH_2),36.9(CH_2), 32.7(CH_2),30.5(CH),29.9(CH_2),29.5(CH_2),27.01(3C;CH_3),26.99(CH_2),25.9 (CH_2),19.9(CH_3),19.4(C),14.4(CH_3)。

[0692] 将氢氧化钾(2.0M,427μL,0.853mmol)溶液添加到含酯中间体20(40.0 mg,0.0853mmol)的乙醇(2mL)中,并将混合物在80℃下加热两小时。将反应物冷却至室温,通过添加1M HCl酸化至pH 1,并减压去除有机溶剂。将残余物用水(5mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×15mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到呈无色油状物的粗酸中间体21(37.6mg,定量),其未经纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.74-7.63(m,4H),7.45-7.34(m,6H),3.65(t,J=6.5Hz,2H),2.35 (dd,J=15.0,5.9Hz,1H),2.14(dd,J=15.0,8.2Hz,1H),1.95(m,1H),1.61- 1.50(m,2H),1.38-1.18(m,10H),1.04(s,9H),0.96(d,J=6.6Hz,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ179.5(C),135.7(4C;CH),134.3(2C;C),129.6(2C; CH),127.7(4C;CH),64.1(CH_2),41.7(CH_2),36.8(CH_2),32.7(CH_2),30.3(CH), 29.8(CH_2),29.5(CH_2),27.01(3C;CH_3),26.97(CH_2),25.9(CH_2),19.8(CH_3), 19.4(C)。注:虽然在^{1}H和^{13}C NMR谱中观察到两组信号,但以上仅报道了主要的一组信号。尚不清楚加倍是由于两种密切相关的化合物的存在,还是由于NMR样品的高浓度而同时存在单体和二聚体物质。

[0693] 将DMAP(10.1mg,0.0831mmol)、EDC·HCl(39.8mg,0.208mmol)和中间体2(1,3-DG)(70.9mg,0.125mmol)添加到酸中间体21(36.6mg,0.0831 mmol)于二氯甲烷(2.5mL)中的溶液中,并且将混合物在室温下搅拌21小时。将反应物用二氯甲烷(5mL)稀释,添加硅胶,并且将混合物减压浓缩。通过硅胶色谱法(4%至5%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色固体状的甘油三酯中间体22(39.9mg,48%,经两步)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.69-7.64 (m,4H),7.44-7.34(m,6H),5.28(m,1H),4.289/4.287(各dd,J=11.8,4.2Hz, 2H),4.14(dd,J=12.0,5.9Hz,2H),3.65(t,J=6.5Hz,2H),2.37-2.27(m,5H), 2.11(dd,J=14.7,8.4Hz,1H),1.92(m,1H),1.67-1.50(m,8H),1.39-1.14(m, 56H),1.04(s,9H),0.93(d,J=6.6Hz,3H),0.88(t,J=6.9Hz,6H);^{13}C NMR (101MHz,$CDCl_3$)δ173.5(2C;C),172.5(C),135.7(4C;CH),134.3(2C;C), 129.6(2C;CH),127.7(4C;CH),68.9(CH),64.1(CH_2),62.3(2C;CH_2),41.8 (CH_2),36.8(CH_2),34.2(2C;CH_2),32.7(CH_2),32.1(2C;CH_2),30.5(CH),29.9 (CH_2),29.84(6C;CH_2),29.80(4C;CH_2),29.76(2C;CH_2),29.6(2C;CH_2),29.54 (CH_2),29.51(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(2C;CH_2),27.02(CH_2),27.00(3C;CH_3),25.9(CH_2),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),19.7(CH_3),19.4(C),14.3(2C; CH_3)。

[0694] 在0℃下,将四丁基氟化铵(TBAF,1.0M于THF中,98.3μL,98.3μmol) 添加到TBDPS醚中间体22(39.0mg,39.3μmol)于THF(2.5mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌三小时。将反应物用水(10mL)稀释,用乙酸乙酯(3×15mL)萃取,并且将有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(10%至20%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色固体状的醇中间体23(21.8mg,74%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ

5.28(m,1H),4.29(dd,J＝11.9,4.3Hz,2H),4.14(dd,J＝11.9,5.9Hz,2H), 3.64(t,J＝6.6Hz,2H),2.36-2.27(m,5H),2.12(dd,J＝14.7,8.2Hz,1H),1.93 (m,1H),1.65-1.52(m,6H),1.39-1.16(m,58H),0.93(d,J＝6.6Hz,3H),0.88 (t,J＝6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.5(2C;C),172.5(C),68.9 (CH),63.2(CH_2),62.3(2C;CH_2),41.8(CH_2),36.7(CH_2),34.2(2C;CH_2),32.9 (CH_2),32.1(2C;CH_2),30.5(CH),29.84(4C;CH_2),29.83(2C;CH_2),29.80(4C; CH_2),29.77(2C;CH_2),29.6(2C;CH_2),29.5(3C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(3C; CH_2),26.9(CH_2),25.8(CH_2),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),19.7(CH_3),14.3 (2C;CH_3)。

[0695] 在0℃下,将氯铬酸吡啶鎓(PCC,12.0mg,55.8μmol)添加到醇中间体 23(21.0mg,27.9μmol)和硅藻土(15mg)于二氯甲烷(1.5mL)中的悬浮液中,并将混合物在室温下搅拌1.75小时。将反应物通过硅胶短垫过滤,用乙酸乙酯洗脱,并且减压浓缩滤液,得到呈黄色油状物的粗醛中间体24(20.9mg,定量),其未经纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.76(s,1H),5.28(m, 1H),4.29(dd,J＝11.6,3.5Hz,2H),4.14(dd,J＝11.6,5.7Hz,2H),2.42(t,J＝ 7.1Hz,2H),2.36-2.25(m,5H),2.12(dd,J＝14.5,8.3Hz,1H),1.93(m,1H), 1.72-1.53(m,6H),1.42-1.05(m,56H),0.93(d,J＝6.5Hz,3H),0.88(t,J＝6.6 Hz,6H)。

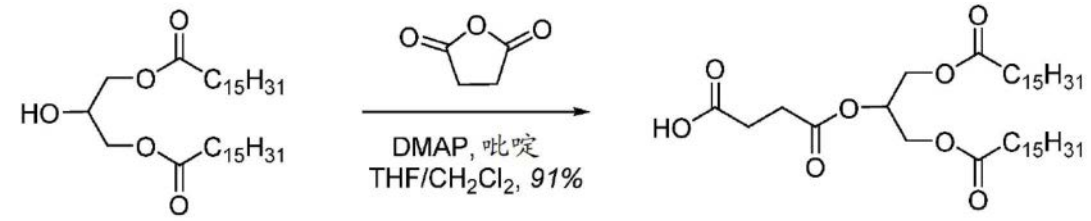
[0696] 中间体25:根据以下制备:Gossauer,A.;Kuhne,G.Liebigs.Ann.Chem. 1977,664-686。

[0697] 将内鎓盐中间体25(8.1mg,19.0μmol)于甲苯(0.4mL)中的溶液添加到含醛中间体24(11.0mg,14.6μmol)的甲苯(0.6mL)中,并将混合物加热回流四小时。将反应物冷却至室温并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(5%至10%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈黄色油状物的α,β-不饱和苄基酯中间体 26(7.1mg,54%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ7.41-7.27(m,5H),6.81(td, J＝7.5,1.4Hz,1H),5.27(m,1H),5.18(s,2H),4.29(dd,J＝11.9,4.3Hz,2H), 4.14(dd,J＝11.9,6.0Hz,2H),2.36-2.27(m,5H),2.20-2.08(m,3H),1.93(m, 1H),1.85(d,J＝1.2Hz,3H),1.67-1.54(m,6H),1.47-1.38(m,2H),1.37-1.19 (m,54H),0.93(d,J＝6.6Hz,3H),0.88(t,J＝6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$)δ173.4(2C;C),172.4(C),168.2(C),143.2(CH),136.6(C),128.7(2C; CH),128.2(CH),128.1(2C;CH),127.6(C),69.0(CH),66.3(CH_2),62.3(2C; CH_2),41.8(CH_2),36.8(CH_2),34.2(2C;CH_2),32.1(2C;CH_2),30.5(CH),29.85 (6C;CH_2),29.81(4C;CH_2),29.77(2C;CH_2),29.74(CH_2),29.63(2C;CH_2),29.56 (CH_2),29.51(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(2C;CH_2),28.9(CH_2),28.7(CH_2), 27.0(CH_2),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),19.7(CH_2),14.3(2C;CH_2),12.6 (CH_2)。

[0698] 将在双颈烧瓶中的苄基醚中间体26(48.5mg,54.0μmol)于乙酸乙酯(2.5 mL)中的溶液抽真空并用N_2气体冲洗(各三次),然后添加钯/碳(10%w/w, 11.5mg,10.8μmol),并且将所得悬浮液再次抽真空并用N_2冲洗(各三次)。烧瓶装有H_2气球,抽真空并用H_2冲洗(各三次),并且将反应混合物在室温下在1标准大气压的H_2下搅拌三小时。将反应物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(10%至20%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的饱和酸中间体27(C12α'βMe-酸-2-TG)(28.1 mg,64%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.27(m,1H),4.29(dd,J＝11.9,4.3 Hz,2H),4.14(dd,J＝11.9,6.1Hz,2H),2.46(m,1H),2.37-2.26(m,5H),2.12 (dd,J＝14.7,8.2Hz,1H),1.94(m,1H),1.73-1.55(m,5H),1.41(m,1H),1.37 -1.20(m,60H),1.18(d,J＝7.0Hz,3H),0.93(d,J＝

6.6Hz,3H),0.88(t,J=6.9 Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ182.3(C),173.5(2C;C),172.5(C),69.0 (CH),62.3(2C;CH_2),41.8(CH_2),39.4(CH),36.8(CH_2),34.2(2C;CH_2),33.7(CH_2),32.1(2C;CH_2),30.5(CH),29.84(6C;CH_2),29.80(4C;CH_2),29.77(2C; CH_2),29.62(2C;CH_2),29.60(CH_2),29.57(CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2), 29.3(2C;CH_2),27.3(CH_2),27.0(CH_2),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),19.7 (CH_3),17.0(CH_3),14.3(2C;CH_3)。

[0699] C4-酸-2-TG(中间体28):

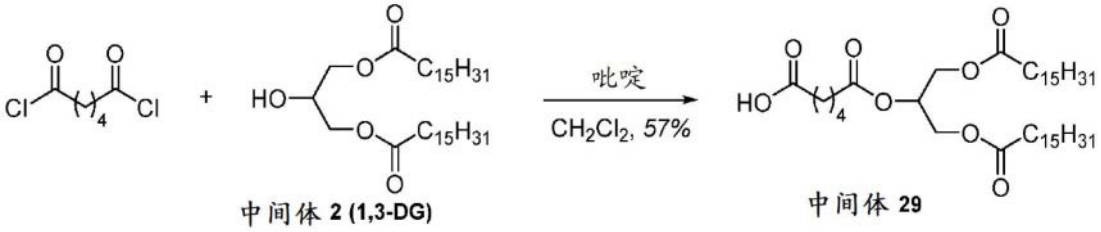
[0700] 

中间体 2 (1,3-DG) 中间体 28

[0701] 方案15.中间体28的合成。

[0702] 将4-(二甲氨基)吡啶(DMAP,15.5mg,0.127mmol)添加到1,3-甘油二酯中间体2(72.2mg,0.127mmol)和琥珀酸酐(25.4mg,0.254mmol)于吡啶 /THF/CH_2Cl_2(各0.5mL)中的溶液中,并且将混合物在室温下搅拌17小时。添加额外部分的琥珀酸酐(25.4mg,0.254mmol)和DMAP(15.5mg,0.127 mmol),并将溶液在40℃下再加热22小时。将反应物用乙酸乙酯(25mL)稀释,用1M HCl(20mL)和盐水(2×30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法(15%至25%乙酸乙酯/己烷)得到呈无色固体状的酸 -TG中间体28(77.0mg,91%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.27(m,1H), 4.30(dd,J=12.0,4.3Hz,2H),4.15(dd,J=12.0,5.8Hz,2H),2.72-2.61(m, 4H),2.31(t,J=7.6Hz,4H),1.67-1.54(m,4H),1.36-1.19(m,48H),0.88(t,J =6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ176.9(C),173.5(2C;C),171.4(C), 69.8(CH),62.0(2C;CH_2),34.2(2C;CH_2),32.1(2C;CH_2),29.84(6C;CH_2),29.81 (4C;CH_2),29.77(2C;CH_2),29.6(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3 (2C;CH_2),29.0(CH_2),28.8(CH_2),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),14.3(2C;CH_3)。

[0703] C6-酸-2-TG(中间体29):

[0704] 

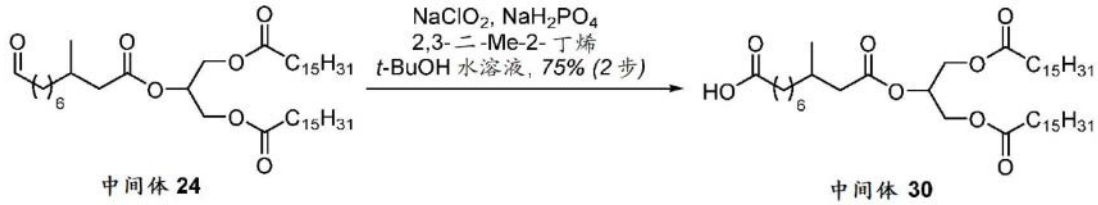
中间体 2 (1,3-DG) 中间体 29

[0705] 方案16.中间体29的合成。

[0706] 将1,3-甘油二酯中间体2(75.0mg,0.132mmol)和吡啶(107μL,1.32mmol) 于CH_2Cl_2(2.5mL)中的溶液添加到含二酰氯1(96.1mL,0.659mmol)的CH_2Cl_2 (2.5mL)中并且将混合物加热回流3.5小时。将反应物冷却至室温,用乙酸乙酯(30mL)稀释,并且将有机萃取物用1M HCl(20mL)和盐水(2×20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(15%至25%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色固体状的酸-TG中间体29(52.7mg,57%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.26(m,1H),4.30(dd,J=11.9,4.3Hz,2H),4.14 (dd,J=11.9,5.9Hz,2H),2.41-2.34(m,4H),2.31(t,J=7.6Hz,4H),1.72- 1.65(m,4H),1.65-1.56(m,

4H),1.35-1.20(m,48H),0.88(t,J=6.8Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ178.3(C),173.5(2C;C),172.4(C),69.3(CH), 62.2(2C;CH_2),34.2(2C;CH_2),33.8(CH_2),33.5(CH_2),32.1(2C;CH_2),29.84 (6C;CH_2),29.81(4C;CH_2),29.77(2C;CH_2),29.6(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(2C;CH_2),25.0(2C;CH_2),24.3(CH_2),24.1(CH_2),22.8(2C; CH_2),14.3(2C;CH_2)。

[0707] C10βMe-酸-2-TG(中间体30):

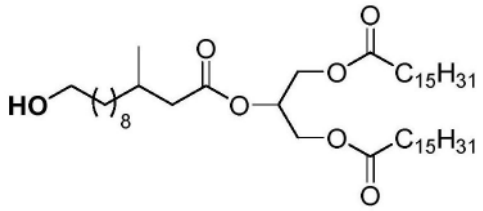
[0708] 

[0709] 方案17.中间体30的合成。

[0710] 将亚氯酸钠(22.7mg,0.251mmol)和磷酸二氢钠(NaH_2PO_4,23.4mg, 0.195mmol)于水(1mL)中的溶液逐滴添加到含醛中间体24(20.9mg,0.0279 mmol)的t-BuOH(1.5mL)和2,3-二甲基-2-丁烯(0.3mL)中并且将反应物在室温下搅拌2.25小时。将反应物用水(10mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×15mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(10%至20%乙酸乙酯/己烷,含有0.5%乙酸)纯化,得到呈无色固体状的酸中间体30(16.1mg,75%)。^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$)δ5.27(m,1H),4.29(dd,J=11.9,4.3Hz,2H),4.14(dd,J=12.0, 6.0Hz,2H),2.37-2.27(m,7H),2.12(dd,J=14.7,8.2Hz,1H),1.93(m,1H), 1.67-1.55(m,6H),1.40-1.14(m,56H),0.93(d,J=6.6Hz,3H),0.88(t,J=6.9 Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ179.7(C),173.5(2C;C),172.4(C),69.0 (CH),62.3(2C;CH_2),41.8(CH_2),36.7(CH_2),34.2(2C;CH_2),34.1(CH_2),32.1 (2C;CH_2),30.4(CH),29.82(6C;CH_2),29.79(4C;CH_2),29.75(2C;CH_2),29.6 (2C;CH_2),29.5(3C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.24(2C;CH_2),29.16(CH_2),26.8 (CH_2),25.0(2C;CH_2),24.8(CH_2),22.8(2C;CH_2),19.7(CH_3),14.2(2C;CH_3)。

[0711] C12βMe-OH-2-TG(中间体121):

[0712] 使用与上述中间体23合成相似的方法,制备中间体121:

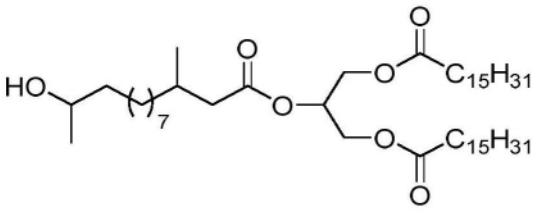
[0713] 

[0714] 中间体121

[0715] ^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.28(m,1H),4.29(dd,J=11.9,4.3Hz,2H), 4.14(dd,J=11.8,6.0Hz,2H),3.64(t,J=6.6Hz,2H),2.32(dd,J=14.6,5.8Hz, 1H),2.30(t,J=7.5Hz,4H),2.12(dd,J=14.6,8.2Hz,1H),1.94(m,1H),1.64- 1.49(m,6H),1.40-1.13(m,62H),0.93(d,J=6.6Hz,3H),0.88(t,J=6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.3(2C;C),172.4(C),68.9(CH),62.9(CH_2), 62.2(2C;CH_2),41.7(CH_2),36.7(CH_2),34.1(2C;CH_2),32.9(CH_2),32.0(2C; CH_2),30.4(CH),29.80(CH_2),29.76(6C;CH_2),29.72(4C;CH_2),29.68(2C;CH_2), 29.65(CH_2),29.62(CH_2),29.53(2C;CH_2),29.50(CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(2C;

CH_2),29.2(2C;CH_2),27.0(CH_2),25.8(CH_2),24.9(2C;CH_2),22.7(2C;CH_2), 19.6(CH_3),14.2(2C;CH_3)。

[0716] C12α'βMe-OH-2-TG(中间体143)：

[0717] 

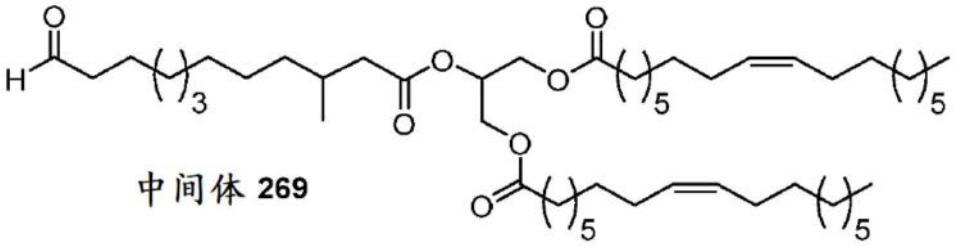
[0718] 中间体143

[0719] 在0℃下,将氯铬酸吡啶鎓(16.5mg,0.0765mmol)和硅藻土(16.5mg)添加到醇中间体121(40.0mg,0.0512mmol)于CH_2Cl_2(2.5mL)中的溶液中,并将所得悬浮液在0℃下搅拌15分钟,并且然后在室温下搅拌三小时。将反应混合物通过硅胶塞过滤,用乙酸乙酯(50mL)洗脱,并且将滤液减压浓缩,得到呈浅黄色油状物的相应的醛,其未经纯化即使用。

[0720] 将粗醛重新溶解于乙醚(2.5mL)中,并冷却至-10℃(冰/盐水浴)。添加甲基溴化镁(3.0M于乙醚中,18.8μL,0.0563mmol),并将反应容器转移到冰箱(-20℃)中,并且使其静置19小时。将混合物温热至-10℃,通过添加饱和 NH_4Cl水溶液(4mL)缓慢淬灭,并且然后温热至室温。将水层用乙酸乙酯(3 ×20mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法(0%至15%乙酸乙酯/己烷)得到呈白色固体状的醇中间体143(21.6mg,53%)。^1H NMR(401MHz, $CDCl_3$)δ5.27(m,1H),4.29(dd,J=11.9,3.8Hz,2H),4.14(dd,J=11.9,6.0Hz, 2H),3.78(m,1H),2.32(dd,J=14.6,5.8Hz,1H),2.30(t,J=7.5Hz,4H),2.12 (dd,J=14.7,8.2Hz,1H),1.93(m,1H),1.66-1.56(m,6H),1.52-1.21(m,62H), 1.18(d,J=6.2Hz,3H),0.93(d,J=6.6Hz,3H),0.88(t,J=6.9Hz,6H).^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.5(2C;C),172.5(C),69.0(CH),68.3(CH),62.3 (2C;CH_2),41.9(CH_2),39.5(CH_2),36.8(CH_2),34.2(2C;CH_2),32.1(2C;CH_2),30.5(CH),29.90(CH_2),29.85(6C;CH_2),29.81(4C;CH_2),29.78(3C;CH_2),29.75 (CH_2),29.72(CH_2),29.6(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(2C; CH_2),27.1(CH_2),25.9(CH_2),25.0(2C;CH_2),23.7(CH_3),22.8(2C;CH_2),19.7 (CH_3),14.3(2C;CH_3)。

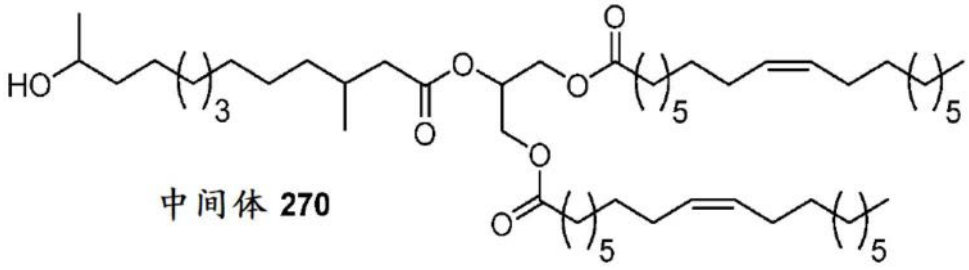
[0721] C12α'βMe-OH-2-TG-油酸酯(中间体270)：

[0722] 使用与上述中间体143合成相似的方法,由中间体235制备中间体269 和中间体270：

[0723] 

[0724] C12βMe-醛-2-TG-油酸酯(中间体269)^1H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ9.76 (t,J=1.8Hz,1H),5.39-5.24(m,5H),4.29(dd,J=11.9,4.2Hz,2H),4.14(dd, J=11.8,6.1Hz,2H),2.42(td,J=7.3,1.8Hz,2H),2.32(dd,J=14.7,5.9Hz, 1H),2.30(t,J=7.6Hz,4H),2.12(dd,J=14.7,8.3Hz,1H),2.05-1.87(m,9H), 1.69-1.50(m,6H),1.38-1.14(m,52H),0.93(d,J=

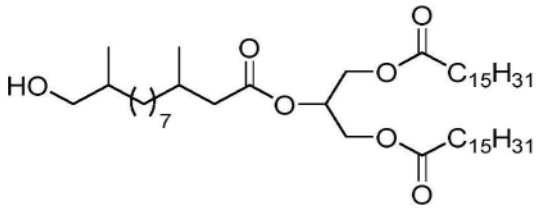
6.6Hz,3H),0.88(t,J=6.8 Hz,6H)。

[0725] 

中间体 270

[0726] C12α'βMe-OH-2-TG-油酸酯(中间体270)^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ 5.39-5.24(m,5H),4.28(dd,J=12.0,4.0Hz,2H),4.14(dd,J=11.9,6.1Hz, 2H),3.78(m,1H),2.36-2.27(m,5H),2.11(dd,J=14.7,8.2Hz,1H),2.06-1.88 (m,9H),1.66-1.56(m,4H),1.49-1.20(m,56H),1.18(d,J=6.2Hz,3H),0.92 (d,J=6.6Hz,3H),0.87(t,J=6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.4 (2C;C),172.5(C),130.1(2C;CH),129.8(2C;CH),68.9(CH),68.3(CH),62.3 (2C;CH_2),41.8(CH_2),39.5(CH_2),36.8(CH_2),34.2(2C;CH_2),32.0(2C;CH_2),30.5(CH),29.89(2C;CH_2),29.88(CH_2),29.83(2C;CH_2),29.77(CH_2),29.72 (CH_2),29.70(CH_2),29.65(2C;CH_2),29.45(4C;CH_2),29.30(2C;CH_2),29.24 (2C;CH_2),29.22(2C;CH_2),27.4(2C;CH_2),27.3(2C;CH_2),27.0(CH_2),25.9 (CH_2),25.0(2C;CH_2),23.6(CH_3),22.8(2C;CH_2),19.7(CH_3),14.2(2C;CH_3); ESI-HRMS:$C_{53}H_{98}NaO_7$[M+Na^+]的计算值为869.7205;实测值为869.7206。

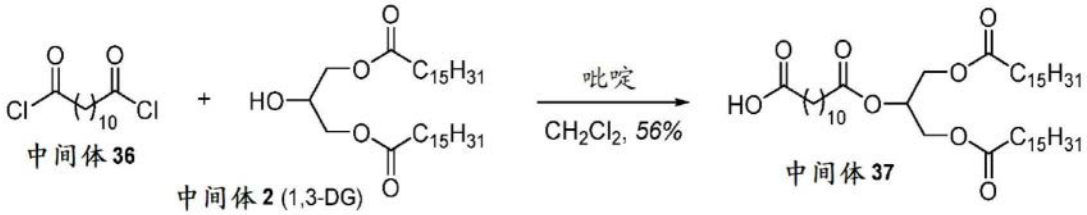
[0727] C12β'βMe-OH-2-TG(中间体148):

[0728] 

中间体 148

[0729] 在-5℃下,将硼烷-二甲基硫复合物(1.05M于THF中,94.0μL,98.9 μmol)添加到羧酸中间体27(40.0mg,49.4μmol)于THF(1.5mL)中的溶液中,并将混合物在-5℃下搅拌40分钟,并且然后使其在冰箱中静置19小时。将反应物用冷水(20mL)缓慢稀释,并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(5%至15%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的醇中间体148(35.8mg,91%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.27(m,1H),4.29(dd, J=11.8,4.2Hz,2H),4.14(dd,J=11.9,5.9Hz,2H),3.51(dd,J=10.5,5.8Hz, 1H),3.42(dd,J=10.5,6.5Hz,1H),2.33(dd,J=14.8,6.0Hz,1H),2.30(t,J= 7.6Hz,4H),2.12(dd,J=14.8,8.2Hz,1H),1.93(m,1H),1.65-1.50(m,5H), 1.44-1.05(m,62H),0.93(d,J=6.7Hz,3H),0.92(d,J=6.7Hz,3H),0.88(t,J =6.9Hz,6H)。

[0730] C12-酸-2-TG(中间体37):

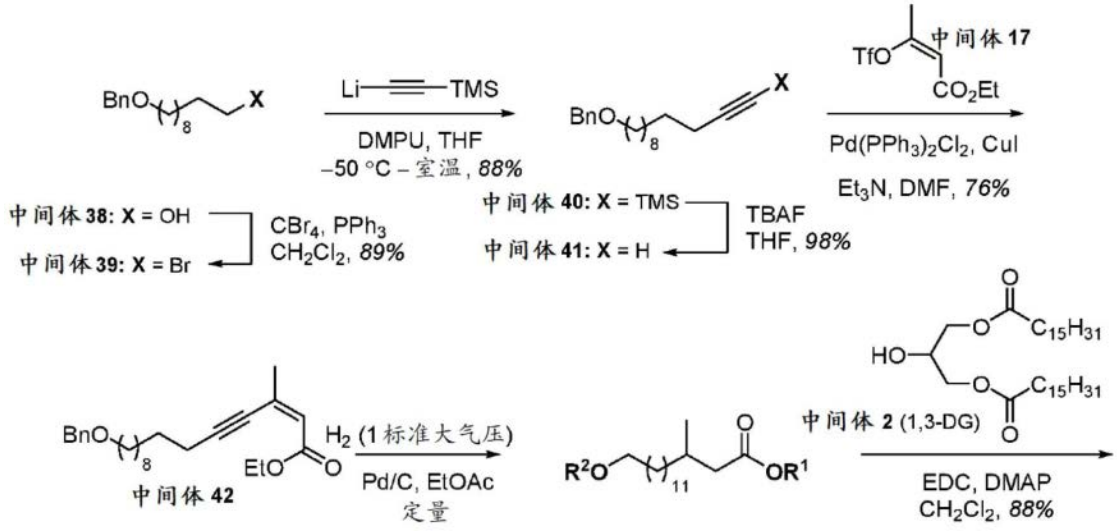
[0731] 

[0732] 方案18.中间体37的合成。

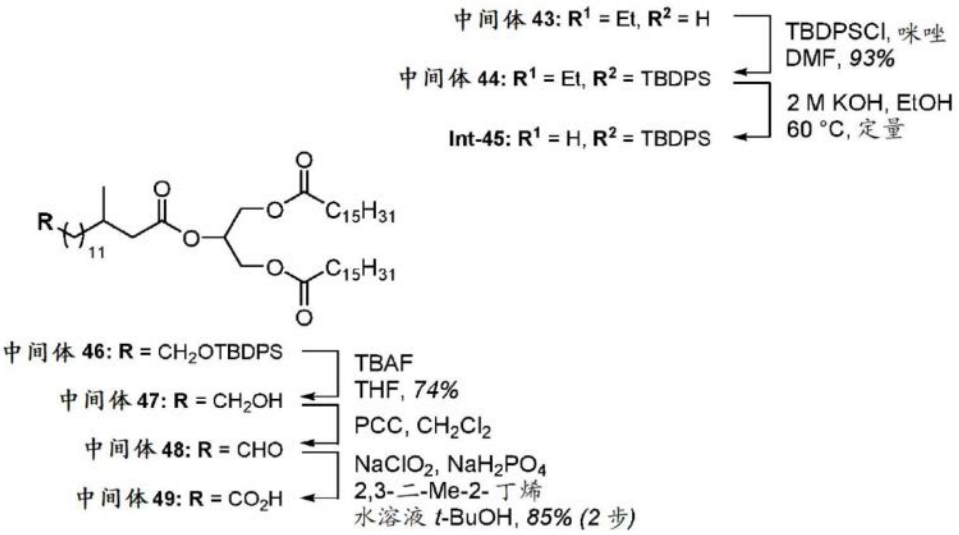
[0733] 将十二烷二酸(700mg,3.04mmol)和DMF(两滴)于亚硫酰氯(2.20mL，30.4mmol)中的混合物加热回流两小时。将反应物冷却至室温,用甲苯(5mL) 稀释并减压浓缩,得到呈黄色油状物的二酰氯中间体36(812mg,定量),其未经纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 2.88(t,J＝7.3Hz,4H),1.76- 1.65(m,4H),1.42-1.23(m,12H)。

[0734] 将1,3-甘油二酯中间体2(40.0mg,0.0703mmol)和吡啶(56.9μL,0.703 mmol)于CH_2Cl_2(1.5mL)中的溶液添加到含二酰氯中间体36(93.9mg,0.352 mmol)的CH_2Cl_2(1.5mL)中并且将混合物在室温下搅拌16小时。将反应物用乙酸乙酯(3mL)、水(10mL)和1M HCl(2mL)稀释,并且将水层用乙酸乙酯 (3×15mL)萃取。将合并的有机萃取物用1M HCl(30mL)和盐水(2×30mL) 洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(20％至45％乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色固体状的酸-TG中间体37(30.7mg,56％)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ5.26(m,1H),4.29(dd,J＝11.9,4.3Hz,2H),4.14 (dd,J＝11.9,5.9Hz,2H),2.38-2.26(m,8H),1.69-1.54(m,8H),1.38-1.19 (m,60H),0.87(t,J＝6.9Hz,6H)。

[0735] C15βMe-酸-2-TG(中间体49)：



[0736]



[0737] 方案19.中间体49的合成。

[0738] 在0℃下,将1,10-癸二醇(1.05g,6.00mmol)于DMF(7mL)中的溶液逐滴添加到氢化钠(60%w/w于矿物油中,用干汽油洗涤两次,240mg,6.00 mmol)于DMF(8mL)中的悬浮液中,并将混合物在室温下搅拌一小时。逐滴添加苄基溴(784μL,3.50mmol),并且混合物在室温下搅拌1.5小时。将反应物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(20mL)淬灭,并且用乙酸乙酯(3×30mL) 萃取水相。将合并的有机萃取物用水和盐水(各60mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(20%至30%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的苄基醚中间体38(657mg,41%)。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ7.39-7.24(m,5H),4.50(s,2H),3.64(t,J=6.6Hz,2H),3.46(t,J= 6.7Hz,2H),1.65-1.52(m,4H),1.40-1.25(m,12H)。

[0739] 在0℃下,将四溴化碳(1.05g,3.17mmol)和三苯基膦(1.07g,4.08mmol) 添加到醇中间体38(600mg,1.11mmol)于CH_2Cl_2(20mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌2.5小时。将反应物用CH_2Cl_2(20mL)稀释,添加硅胶并且减压蒸发溶剂。通过硅胶色谱法(3%至4%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的溴化物中间体39(658mg,89%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 7.41-7.26(m,5H),4.50(s,2H),3.46(t,J=6.6Hz,2H),3.40(t,J=6.9Hz,2H), 1.91-1.79(m,2H),1.68-1.56(m,2H),1.47-1.23(m,12H)。

[0740] 在-78℃下,将正丁基锂(n-BuLi,1.6M于己烷中,4.01mL,6.42mmol) 缓慢添加到

TMS-乙炔(1.02mL,7.22mmol)于THF(9mL)中的溶液中,并将混合物在-78℃下搅拌五分钟,然后升温至室温,并且再搅拌15分钟。将反应物再冷却至-50℃,逐滴添加溴化物中间体39(525mg,1.60mmol)和DMPU (1.06mL,8.82mmol)于THF(6mL)中的溶液,并且将混合物在-50℃下搅拌 30分钟,并且然后在室温下搅拌22小时。将反应物用盐水(15mL)稀释,并且减压蒸发有机溶剂。将含水残余物用乙酸乙酯(3×25mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(3.5%至4.5%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的 TMS炔烃中间体40(489mg,88%),其含有少量的脱甲硅烷基炔烃中间体 41(<10%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.25(m,5H),4.50(s,2H),3.46 (t,J=6.7Hz,2H),2.21(t,J=7.2Hz,2H),1.65-1.58(m,2H),1.54-1.46(m, 2H),1.41-1.24(m,12H),0.14(s,9H)。

[0741] 在0℃下,将四丁基氟化铵(TBAF,1.0M于THF中,1.61mL,1.61mmol) 逐滴添加到含甲硅烷基炔烃中间体40(463mg,1.34mmol)的THF(12mL) 中,并将混合物在室温下搅拌40分钟。将反应物用水(10mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(40mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(4%至5%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的炔烃中间体41(361mg,98%)。^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.25(m,5H),4.50(s,2H),3.46(t,J=6.7Hz,2H),2.18(td, J=7.1,2.6Hz,2H),1.94(t,J=2.7Hz,1H),1.65-1.57(m,2H),1.55-1.48(m, 2H),1.43-1.24(m,12H).^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ138.86(C),128.49(2C; CH),127.77(2C;CH),127.61(CH),84.97(C),73.00(CH_2),70.67(CH_2),68.18 (CH),29.91(CH_2),29.67(CH_2),29.59(CH_2),29.57(CH_2),29.23(CH_2),28.89 (CH_2),28.63(CH_2),26.33(CH_2),18.54(CH_2)。

[0742] 使用N_2气流将$PdCl_2(PPh_3)_2$(32.2mg,0.0459mmol)于DMF(4mL)中的悬浮液脱气五分钟,并且然后添加CuI(35.0mg,0.184mmol)、Et_3N(256μL, 1.84mmol)以及炔烃中间体41(250mg,0.918mmol)和烯醇三氟甲磺酸盐中间体17(313mg,1.19mmol)于DMF(6mL)中的脱气溶液。使用N_2流对混合物再脱气五分钟,并且然后在70℃下加热一小时。将反应物冷却至室温,用乙酸乙酯(40mL)稀释,用1M HCl、饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水(各 30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法(4%至5%乙酸乙酯/己烷)得到呈浅黄色油状物的烯炔中间体42(269mg,76%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.24(m,5H),5.92(m,1H),4.50(s,2H),4,18 (t,J=7.1Hz,2H),3.46(t,J=6.7Hz,2H),2.43(t,J=7.2Hz,2H),2.01(d,J= 1.4Hz,3H),1.65-1.55(m,4H),1.46-1.24(m,12H);^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$)δ165.4(C),138.8(C),135.9(C),128.5(2C;CH),127.7(2C;CH),127.6 (CH),123.3(CH),103.3(C),79.9(C),73.0(CH_2),70.6(CH_2),60.0(CH_2),29.9 (CH_2),29.65(CH_2),29.59(CH_2),29.56(CH_2),29.2(CH_2),29.1(CH_2),28.6(CH_2), 26.3(CH_2),26.0(CH_3),20.1(CH_2),14.4(CH_3)。

[0743] 将三颈圆底烧瓶中的苄基醚中间体42(246mg,0.640mmol)于乙酸乙酯 (25mL)中的溶液抽真空两次,并用N_2气体冲洗,然后添加钯/碳(10%w/w, 102mg,0.0960mmol),并且将所得悬浮液再次抽真空并用N_2冲洗三次。烧瓶装有H_2气球,抽真空并用H_2冲洗三次,并且将反应混合物在室温下在1 标准大气压的H_2下搅拌一小时。然后将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并用乙酸乙酯(40mL)洗涤该垫。减压浓缩滤液,得到呈无色油状物的饱和醇中间体43(192mg,定量),其未经纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 4.12(q,J=7.1Hz,2H),3.63

(t,J=6.6Hz,2H),2.28(dd,J=14.6,6.0Hz,1H), 2.08(dd,J=14.6,8.1Hz,1H),1.93(m,1H),1.60-1.51(m,2H),1.43-1.12(m, 23H),0.92(d,J=6.6Hz,3H).^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.6(C),63.2 (CH_2),60.2(CH_2),42.1(CH_2),36.9(CH_2),32.9(CH_2),30.5(CH),29.9(CH_2), 29.74(4C;CH_2),29.70(CH_2),29.6(CH_2),27.0(CH_2),25.9(CH_2),19.9(CH_3),14.4(CH_3)。

[0744] 将咪唑(32.0mg,0.0.469mmol)和叔丁基(氯)二苯基硅烷(TBDPSCl,183 μL,0.704mmol)添加到醇中间体43(70.5mg,0.235mmol)的DMF(7mL)中的溶液中,并且将混合物在室温下搅拌17小时。将反应物用乙酸乙酯(20mL) 稀释,用水(20mL)和盐水(2×20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(3%至4%乙酸乙酯/己烷,含0.5%Et_3N)纯化,得到呈无色油状物的TBDPS醚中间体44(117mg,93%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.70-7.63(m,4H),7.44-7.34(m,6H),4.12(q,J=7.1Hz,2H),3.65 (t,J=6.5Hz,2H),2.29(dd,J=14.6,6.0Hz,1H),2.09(dd,J=14.6,8.2Hz,1H), 1.95(m,1H),1.60-1.50(m,2H),1.38-1.14(m,23H),1.04(s,J=2.8Hz,9H), 0.92(d,J=6.6Hz,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.5(C),135.7(4C;CH), 134.3(2C;C),129.6(2C;CH),127.7(4C;CH),64.1(CH_2),60.2(CH_2),42.1(CH_2), 36.9(CH_2),32.7(CH_2),30.5(CH),29.9(CH_2),29.79(3C;CH_2),29.77(2C;CH_2), 29.5(CH_2),27.1(CH_2),27.0(3C;CH_3),25.9(CH_2),19.9(CH_3),19.4(C),14.4 (CH_3)。

[0745] 将氢氧化钾(2.0M,390μL,0.781mmol)的溶液添加到含酯中间体44 (42.1mg,0.0781mmol)的乙醇(2mL)中,并将混合物在60℃下加热1.5小时。通过添加1M HCl将反应物酸化至pH 1,用水(10mL)稀释,并且将水相用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,干燥 ($MgSO_4$)并减压浓缩,得到呈无色油状物的粗酸中间体45(39.9mg,定量),其未经纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.75-7.66(m,4H),7.46- 7.35(m,6H),3.67(t,J=6.5Hz,2H),2.36(dd,J=15.0,5.9Hz,1H),2.15(dd,J =14.9,8.2Hz,1H),1.97(m,1H),1.61-1.52(m,2H),1.41-1.17(m,20H),1.06 (s,9H),0.98(d,J=6.6Hz,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ179.7(C),135.7 (4C;CH),134.3(2C;C),129.6(2C;CH),127.7(4C;CH),64.2(CH_2),41.7(CH_2), 36.8(CH_2),32.7(CH_2),30.3(CH),29.9(CH_2),29.80(2C;CH_2),29.78(2C;CH_2), 29.75(CH_2),29.5(CH_2),27.1(CH_2),27.0(3C;CH_3),25.9(CH_2),19.8(CH_3),19.4 (C)。

[0746] 将4-(二甲氨基)吡啶(DMAP,9.5mg,0.0781mmol)、EDC·HCl(29.9 mg,0.156mmol)和1,3-甘油二酯中间体2(53.3mg,0.0937mmol)添加到酸中间体45(39.9mg,0.0781mmol)于CH_2Cl_2(2.5mL)中的溶液中,并且将混合物在室温下搅拌19小时。将反应物用CH_2Cl_2(5mL)稀释,添加硅胶并将混合物减压浓缩。通过硅胶色谱法(4%至5%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色固体状的甘油三酯中间体46(72.8mg,88%,经两步)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ7.73-7.63(m,4H),7.49-7.31(m,6H),5.29(m,1H),4.30(dd,J= 11.9,4.2Hz,2H),4.15(dd,J=11.9,6.1Hz,2H),3.66(t,J=6.5Hz,2H),2.34 (dd,J=14.6,6.0Hz,1H),2.31(t,J=7.5Hz,4H),2.13(dd,J=14.6,8.3Hz,1H), 1.94(m,1H),1.68-1.52(m,6H),1.44-1.16(m,68H),1.05(s,9H),0.94(d,J= 6.6Hz,3H),0.88(t,J=6.8Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.4(2C; C),172.5(C),135.7(4C;CH),134.3(2C;C),129.6(2C;CH),127.7(4C;CH),68.9(CH),64.1(CH_2),62.3(2C;CH_2),41.8(CH_2),36.8(CH_2),34.2(2C;CH_2), 32.7(CH_2),

32.1(2C;CH_2),30.5(CH),30.0(CH_2),29.84(8C;CH_2),29.80(6C; CH_2),29.76(2C;CH_2),29.61(2C;CH_2),29.54(CH_2),29.50(3C;CH_2),29.4(2C; CH_2),29.3(2C;CH_2),27.2(CH_2),27.0(3C;CH_3),25.9(CH_2),25.0(2C;CH_2), 22.8(2C;CH_2),19.7(CH_3),19.3(C),14.3(2C;CH_3)。

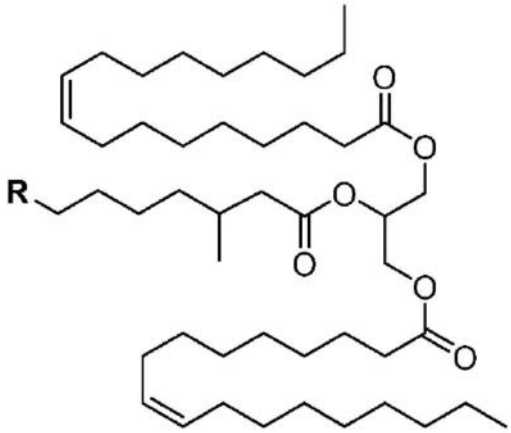
[0747] 在0℃下,将四丁基氟化铵(TBAF,1.0M于THF,186μL,0.186mmol) 和乙酸(10.6μL,0.186mmol)逐滴添加到含TBDPS醚中间体46(65.7mg, 0.0619mmol)的THF(3mL)中,并将混合物在室温下搅拌19小时。将反应物用水(10mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×15mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水(各30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(10%至15%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的醇中间体47(34.2mg,67%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.27 (m,1H),4.28(dd,J=11.9,4.3Hz,2H),4.14(dd,J=11.8,6.0Hz,2H),3.63(t,J =6.6Hz,2H),2.32(dd,J=14.6,5.9Hz,1H),2.30(t,J=7.6Hz,4H),2.11(dd,J =14.6,8.3Hz,1H),1.92(m,1H),1.66-1.52(m,6H),1.40-1.13(m,68H),0.92 (d,J=6.6Hz,3H),0.87(t,J=6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.5 (2C;C),172.5(C),68.9(CH),63.2(CH_2),62.3(2C;CH_2),41.8(CH_2),36.8(CH_2), 34.2(2C;CH_2),32.9(CH_2),32.1(2C;CH_2),30.5(CH),29.9(CH_2),29.84(8C; CH_2),29.80(6C;CH_2),29.76(2C;CH_2),29.73(CH_2),29.62(2C;CH_2),29.57 (CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(2C;CH_2),27.1(CH_2),25.9(CH_2), 25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),19.7(CH_3),14.3(2C;CH_3)。

[0748] 在0℃下,将氯铬酸吡啶鎓(PCC,14.7mg,68.0mol)添加到醇中间体47 (28.0mg,34.0μmol)和硅藻土(15mg)于CH_2Cl_2(1.5mL)中的悬浮液中,并将混合物在室温下搅拌一小时。将反应物通过硅胶短垫过滤,用乙酸乙酯洗脱,并且减压浓缩滤液,得到呈黄色油状物的粗醛中间体48(27.9mg,定量),其未经纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.76(s,1H),5.28(m,1H),4.29 (dd,J=11.6,3.5Hz,2H),4.14(dd,J=11.9,5.8Hz,2H),2.42(t,J=6.8Hz,2H), 2.36-2.25(m,5H),2.12(dd,J=14.4,8.5Hz,1H),1.94(m,1H),1.69-1.51(m,6H),1.42-1.09(m,66H),0.93(d,J=6.4Hz,3H),0.88(t,J=6.3Hz,6H)。

[0749] 将亚氯酸钠(27.6mg,0.306mmol)和磷酸二氢钠(NaH_2PO_4,28.8mg, 0.238mmol)于水(1.2mL)中的溶液逐滴添加到含醛中间体48(27.9mg,0.0340 mmol)的t-BuOH(1.8mL)和2,3-二甲基-2-丁烯(0.4mL)中并且将反应物在室温下搅拌16小时。使用1M HCl将反应物酸化至pH 2,用水(10mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×15mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,干燥((MgSO4)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(10%至15%乙酸乙酯/己烷,含有0.5%乙酸)纯化,得到呈无色固体状的酸中间体49(24.3 mg,85%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.29(m,1H),4.29(dd,J=11.9,3.8 Hz,2H),4.14(dd,J=11.9,6.1Hz,2H),2.37-2.27(m,7H),2.11(dd,J=14.7, 8.3Hz,1H),1.92(m,1H),1.68-1.54(m,6H),1.40-1.13(m,66H),0.93(d,J= 6.6Hz,3H),0.87(t,J=6.8Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ179.5(C), 173.5(2C;C),172.5(C),68.9(CH),62.3(2C;CH_2),41.9(CH_2),36.8(CH_2),34.2 (2C;CH_2),34.1(CH_2),32.1(2C;CH_2),30.5(CH),29.93(CH_2),29.85(8C;CH_2),29.81(4C;CH_2),29.77(2C;CH_2),29.73(CH_2),29.62(2C;CH_2),29.58(CH_2), 29.51(2C;CH_2),29.42(2C;CH_2),29.39(CH_2),29.26(2C;CH_2),29.2(CH_2),27.1 (CH_2),25.0(2C;CH_2),24.8(CH_2),22.8(2C;CH_2),19.7(CH_2),14.3(2C;CH_2)。

[0750] C8βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体178)：

[0751]



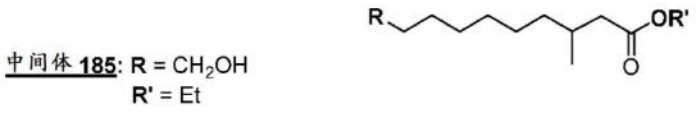
中间体 **177: R** = CH_2OH

中间体 **178: R** = CO_2H

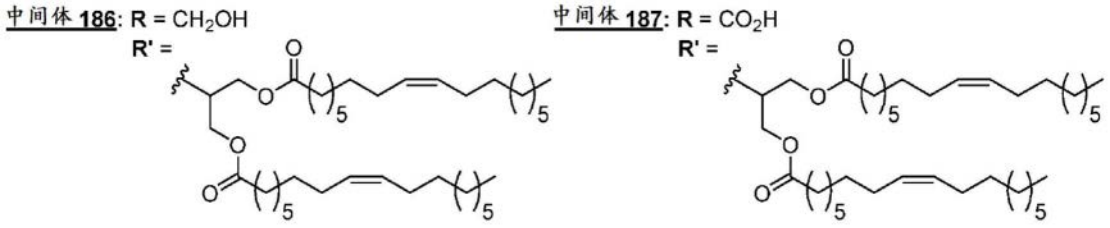
[0752] 使用针对合成中间体49所述的Pd-偶联、氢化、EDC-偶联和TBAF去保护程序，化合物中间体177(C8βMe-OH-2-TG-油酸酯)由1-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-戊-4-炔、(Z)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)丁-2-烯酸苄酯(中间体 198;类似于中间体17制备)和中间体112制备。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ5.36(m,5H),4.33(dd,J＝11.9,4.2Hz,2H),4.18(dd,J＝11.9,6.1Hz,2H), 3.68(t,J＝6.6Hz,2H),2.33(dt,J＝11.2,5.6Hz,5H),2.15(m,2H),2.05(q,J＝ 6.3Hz,8H),1.63(dt,J＝15.3,7.5Hz,6H),1.34(p,J＝6.9,5.0Hz,46H),0.95(d, J＝6.4Hz,3H),0.90(d,J＝6.8Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.30 (2C),172.27(1C),130.04(2C),129.73(2C),68.87(1C),62.92(1C),62.16(2C), 41.67(1C),36.56(1C),34.05(2C),32.72(1C),31.93(2C),30.27(1C),29.79- 29.12(16C),27.24(2C),27.20(2C),26.67(1C),25.84(1C),24.86(2C),22.70 (2C),19.60(1C),14.12(2C);MS(ESI,+ve)m/z:778.0(M+1),794.96(M+18)。

[0753] 在0℃下，向中间体177(4.0g,5.14mmol)于丙酮(40mL)的溶液中逐滴添加新鲜制备的琼斯试剂(Jones' reagent)(6.4mL,2.1当量)，并将所得反应混合物在0℃下搅拌4h。将反应混合物用水(40mL)淬灭，并且用乙酸乙酯 (3×40mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥，并在减压下蒸发。将残余物通过使用硅胶(100-200目)的柱色谱法纯化，用8%-10%乙酸乙酯/己烷洗脱产物，得到呈无色油状物的中间体178(1.5g,37%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.35(m,5H),4.32(dd,J＝11.9,4.3Hz,2H),4.31(dd,J＝12.4,6.1Hz, 2H),2.38(t,J＝7.5Hz,5H),2.20(m,2H),2.02-2.01(m,8H),1.63(m,6H),1.24 (m,46H),0.95(d,J＝7.2Hz,3H),0.89(t,J＝7.2Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$)δ178.66(1C),173.26(2C),172.13(1C),130.01(2C),129.71(2C),68.95 (1C),65.32(1C),62.15(2C),36.21(1C),34.02(2C),33.89(1C),31.90(2C),30.15 (1C),29.76-29.09(14C),27.22(2C),27.18(2C),26.36(1C),24.83(2C), 23.39(1C),23.07(2C),22.67(2C),19.49(1C),14.07(2C);MS(ESI,-ve)m/z: 790.15(M-1)。

[0754] C10βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体187)：



[0755]



[0756] 根据针对中间体43和中间体47的合成所述的程序，由1-苄氧基-戊-5- 醇和中间体112制备化合物中间体185和中间体186。中间体186氧化成中间体187使用琼斯试剂，根据针对中间体178的制备所述的程序进行。

[0757] 中间体185 ^{1}H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ4.12(q,J＝7.1Hz,2H),3.63(t, J＝6.5Hz,2H),2.27(dd,J＝14.6,6.0Hz,1H),2.08(dd,J＝14.6,8.1Hz,1H), 1.93(m,1H),1.60-1.51(m,2H),1.43-1.12(m,15H),0.92(d,J＝6.6Hz,3H)。

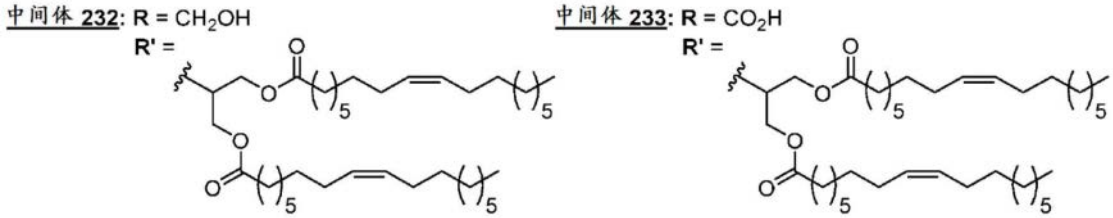
[0758] C10βMe-OH-2-TG-油酸酯(中间体186) ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ5.495(m,4H),5.376(m,1H),4.367(m,2H),4.176(m,2H),3.657(t,2H),2.345 (m,6H),2.178(m,2H),2.108-1.980(m,8H),1.335-1.303(m,56H),0.975-0.898 (m,9H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$) δ173.31(2C),172.35(1C),130.02(2C), 129.72(2C),68.79(1C),63.01(1C),62.16(2C),41.68(2C),36.61(2C),34.03 (2C),32.77(2C),31.91(2C),30.33(1C),29.71(4C),29.53(4C),29.33(4C),29.12 (4C),27.21(2C),26.81(2C),25.70(2C),24.84(2C),22.69(2C),19.58(1C),14.13 (1C);MS(ESI,+ve)m/z:823.03(M+18)。

[0759] C10βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体187) ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ5.383 (m,4H),5.329(m,1H),4.339(m,2H),4.191(m,2H),2.387(m,8H),2.190-2.04 (m,10H),1.651(m,8H),1.435-1.253(m,46H),0.977-0.903(m,9H);^{13}C NMR (101MHz,$CDCl_3$) δ178.96(1C),173.29(2C),172.29(1C),130.01(2C),129.71 (2C),68.82(1C),62.15(1C),41.66(2C),36.55(2C),34.03(2C),33.85(2C), 31.90(2C),30.30(1C),29.77(4C),29.70(4C),29.52(2C),29.32(2C),29.17(2C), 29.10(2C),29.02(2C),27.22(1C),27.17(2C),26.69(2C),24.83(1C),24.63(2C), 22.68(1C),19.53(1C),14.11(1C);MS(ESI,-ve)m/z:818.01(M-1)。

[0760] C15βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体233)：



[0761]



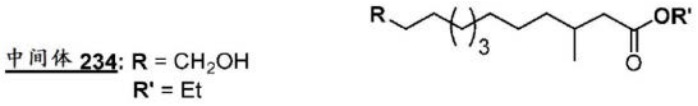
[0762] 根据针对将中间体45转化为中间体47所述的程序，由中间体45和中间体112制备化合物中间体232。中间体232氧化成中间体233是使用琼斯试剂根据针对中间体178的制备

所述的程序进行的。

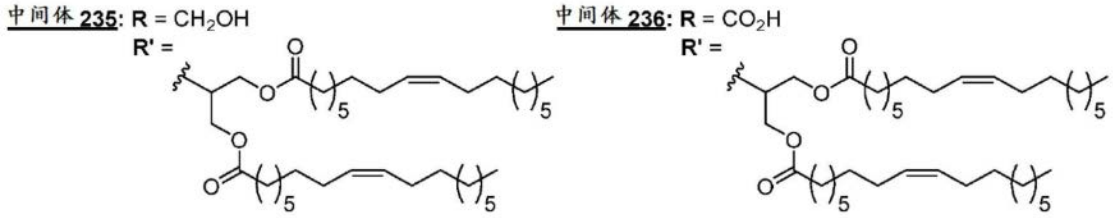
[0763] C15βMe-OH-2-TG-油酸酯(中间体232)MS(ESI,+ve)m/z:893.17(M+18)。

[0764] C15βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体233)MS(ESI,-ve)m/z:888.23(M-1)。

[0765] C12βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体236):



[0766]



[0767] 根据针对中间体43和中间体47的合成所述的程序,由1-苄氧基-庚-7- 醇和中间体112制备化合物中间体234和中间体235。中间体235氧化成中间体236是使用琼斯试剂根据针对中间体178的制备所述的程序进行的。

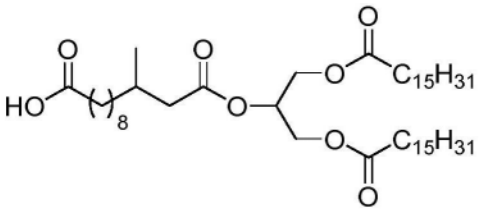
[0768] 中间体234MS(ESI,+ve)m/z:259.29(M+1)。

[0769] C12βMe-OH-2-TG-油酸酯(中间体235)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)5.38- 5.32(m,5H),4.35(dd,J=12.0,4.0Hz,2H),4.14(dd,J=11.6,5.3Hz,2H),3.68 (t,J=6.4Hz,2H),2.39-1.11(m,86H),0.98(d,J=6.6Hz,3H),0.93(t,J=6.4 Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)173.3,172.4,130.0,129.75,68.8,63.1,62.2, 41.7,36.6,34.0,32.8,31.9,30.3,29.7,29.1,27.2,26.9,25.7,24.8,22.7,19.6,14.1;MS(ESI,+ve)m/z:851.13(M+18)。

[0770] C12βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体236)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)5.38- 5.32(m,5H),4.35(dd,J=16.0,4.4Hz,2H),4.17(dd,J=12.0,6.0Hz,2H),2.39 -1.11(m,88H),0.98(d,J=6.6Hz,3H),0.93(t,J=6.4Hz,6H);^{13}C NMR(101 MHz,$CDCl_3$)179.4,173.3,172.4,130.0,129.74,68.8,62.2,41.7,36.6,34.0,33.9, 31.9,30.3,29.7,29.5,29.4,29.3,26.9,24.8,24.6,22.7,19.5,14.1;MS(ESI,+ve) m/z:845.93(M+18)。

[0771] C12βMe-酸-2-TG(中间体247):

[0772]



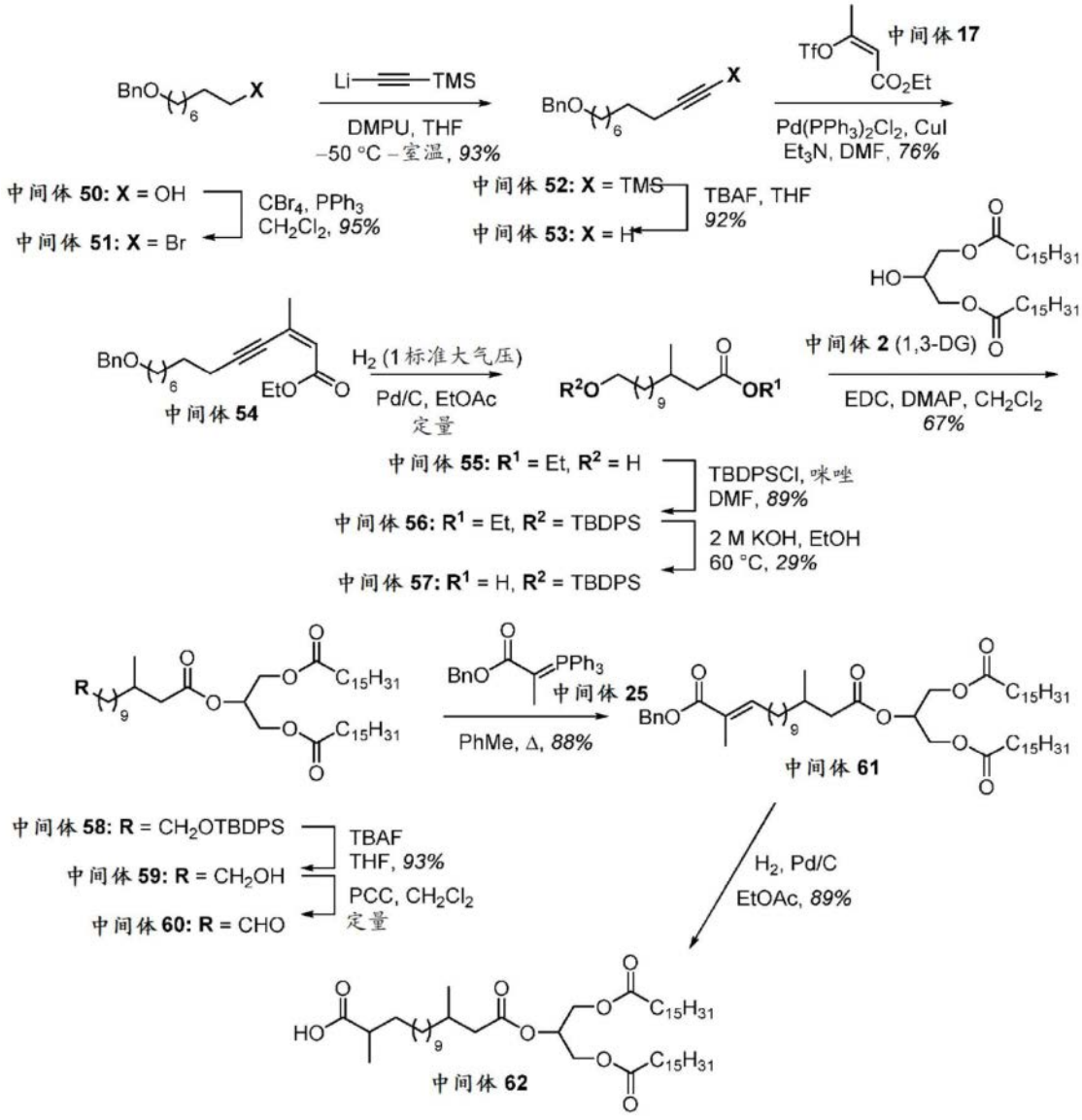
[0773] 中间体247

[0774] 根据由中间体108制备中间体110所述的程序,使用PCC和$KMnO_4$通过氧化中间体121制备化合物中间体247。

[0775] C12βMe-酸-2-TG (中间体247)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)5.32(p,J=5.2 Hz,1H),4.33(dd,J=11.9,4.4Hz,2H),4.18(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.36(h, J=9.0,8.1Hz,8H),2.16(dd,J=14.8,8.1Hz,1H),1.97(s,2H)1.64(s,6H),1.33 (s,58H),0.97(d,J=6.4Hz,3H),0.91(t,J=6.0Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$)173.35(2C),172.37(1C),68.79(1C),

63.033(1C),62.16(1C),41.70(1C), 36.66(1C),34.05(2C),32.79(1C),31.94(2C),30.35(1C),29.71-29.06(25C), 26.89(1C),25.73(1C),24.86(2C),22.71(2C),19.55(1C),14.15(2C);MS(ESI, -ve)m/z:793(M-1);(ESI,+ve)m/z:813(M+18)。

[0776] C15α'βMe-酸-2-TG(中间体62):



[0777]

[0778] 方案20.中间体62的合成。

[0779] 中间体50:根据以下制备:Subba Reddy,B.V.等人Helv.Chim.Acta. 2013,96,1983-1990。

[0780] 中间体51:已知化合物,其可如Takagi,Y.等人Tetrahedron:Asymm. 2004,15,2591-2594)中所公开制备。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.23 (m,5H),4.50(s,2H),3.47(t,J=6.6Hz,2H),3.40(t,J=6.9Hz,2H),1.90-1.80 (m,2H),1.66-1.57(m,2H),1.48-1.26(m,8H)。

[0781] 在-78℃下,将正丁基锂(n-BuLi,2.0M于环己烷中,18.1mL,36.3mmol)缓慢添加到TMS-乙炔(5.7mL,41.5mmol)于THF(45mL)中的溶液中,并将混合物在-78℃下搅拌五分钟,然后升温至室温,并且再搅拌15分钟。将反应物重新冷却至-78℃,缓慢添加溴化物中间

体51(3.10g,10.4mmol)和DMPU(6.3mL,51.8mmol)于THF(30mL)中的溶液,并且将混合物在-78℃下搅拌30分钟,并且然后在室温下搅拌18小时。将反应物用水(60mL)稀释,并且减压除去大部分有机溶剂。将残余物用盐水(120mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(3×100mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(Reveleris 80g 柱,60mL/min,4%至40%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的TMS 炔烃中间体52(3.05g,93%)。^1H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ7.36-7.25(m, 5H),4.50(s,2H),3.46(t,J=6.6Hz,2H),2.21(t,J=7.2Hz,2H),1.65-1.57(m, 2H),1.55-1.46(m,2H),1.41-1.27(m,8H),0.15(s,9H)。

[0782] 在0℃下,将四丁基氟化铵(TBAF,1.0M于THF中,9.7mL,9.70mmol) 逐滴添加到含甲硅烷基炔烃中间体52(3.05g,9.62mmol)的THF(40mL)中,并将混合物在室温下搅拌一小时。将反应物用水(25mL)稀释,并且减压去除有机溶剂。将所得溶液用盐水(100mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(3×50mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(Reveleris 80g柱,60mL/min,3%至10%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到炔烃中间体53(2.17g,92%)。^1H NMR(401MHz, $CDCl_3$)δ7.38-7.25(m,5H),4.50(s,2H),3.46(t,J=6.6Hz,2H),2.18(td,J= 7.1,2.6Hz,2H),1.94(t,J=2.7Hz,1H),1.66-1.56(m,2H),1.57-1.48(m,2H), 1.43-1.27(m,8H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ138.8(C),128.4(2C;CH), 127.7(2C;CH),127.6(CH),84.8(C),73.0(CH),70.6(CH_2),68.2(CH),29.8 (CH_2),29.4(CH_2),29.1(CH_2),28.8(CH_2),28.6(CH_2),26.2(CH_2),18.5(CH_2)。

[0783] 如上所述制备中间体17。

[0784] 使用N_2气体使$PdCl_2(PPh_3)_2$(605mg,0.862mmol)于DMF(40mL)中的悬浮液脱气五分钟,并且然后添加CuI(335mg,1.76mmol)、Et_3N(2.40mL, 17.2mmol)以及炔烃中间体53(2.11g,8.62mmol)和烯醇三氟甲磺酸盐中间体17(3.40g,13.00mmol)于DMF(50mL)中的脱气溶液。使用N_2流对混合物再脱气五分钟,并且然后在70℃下加热一小时。将反应物冷却至室温,并减压浓缩至其原始体积的约四分之一。将所得溶液用乙酸乙酯(80mL)稀释,用1M HCl、饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水(各30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$) 并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法(Reveleris 80g柱,60mL/min,5%至20%乙酸乙酯/己烷)得到呈浅黄色油状物的烯炔中间体54(2.35g,76%)。^1H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.24(m,5H),5.92(d,J=1.4Hz,1H),4.50(s, 2H),4.18(q,J=7.1Hz,2H),3.46(t,J=6.6Hz,2H),2.43(t,J=7.2Hz,2H),2.01(d,J=1.4Hz,3H),1.65-1.55(m,4H),1.46-1.30(m,8H),1.28(t,J=7.1 Hz,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ165.4(C),138.8(C),135.9(C),128.5 (2C;CH),127.7(2C;CH),127.6(CH),123.4(CH),103.2(C),79.9(C),73.0(CH_2), 70.6(CH_2),60.0(CH_2),29.9(CH_2),29.4(CH_2),29.2(CH_2),29.0(CH_2),28.6 (CH_2),26.3(CH_2),26.0(CH_3),20.1(CH_2),14.4(CH_3)。

[0785] 将三颈圆底烧瓶中的苄基醚中间体54(707mg,1.98mmol)于乙酸乙酯 (80mL)中的溶液抽真空两次,并用N_2气体冲洗,然后添加钯/碳(10%w/w, 525mg,0.494mmol),并且将所得悬浮液再次抽真空并用N_2冲洗三次。烧瓶装有H_2气球,抽真空并用H_2冲洗三次,并且将反应混合物在室温下在1 标准大气压的H_2下搅拌两小时。然后将烧瓶抽真空并用N_2冲洗,并且反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯(80mL)洗涤。减压浓缩滤液,得到呈无色油状物的饱和醇中间体55(540mg,定量),其未经纯化即使用。^1H NMR (401MHz,$CDCl_3$)δ4.13(q,J

＝7.1Hz,2H),3.64(t,J＝6.6Hz,2H),2.28(dd,J ＝14.6,6.0Hz,1H),2.09(dd,J＝14.6,8.1Hz,1H),1.94(m,1H),1.62-1.51(m, 2H),1.39-1.21(m,16H),1.25(t,J＝7.1Hz,3H),0.93(d,J＝6.6Hz,3H)。

[0786] 在0℃下,将咪唑(670mg,9.85mmol)和叔丁基(氯)二苯基硅烷(TBDPSCl, 3.5mL,13.6mmol)添加到醇中间体55(1.48g,5.42mmol)于CH_2Cl_2(80mL) 中的溶液中,并且将混合物在室温下搅拌2.5小时。将反应物减压浓缩至其体积的一半,用水(2×20mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(Reveleris 80g柱,60mL/min,1%至16%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的TBDPS醚中间体56(2.46g,89%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ7.75-7.64(m,4H),7.46-7.35(m,6H),4.13(q,J ＝7.1Hz,2H),3.65(t,J＝6.5Hz,2H),2.29(dd,J＝14.6,6.0Hz,1H),2.09(dd,J ＝14.6,8.2Hz,1H),1.95(m,1H),1.61-1.50(m,2H),1.38-1.20(m,19H),1.05 (s,9H),0.93(d,J＝6.6Hz,3H)。

[0787] 将氢氧化钾(2.0M,11.3mL,22.6mmol)溶液添加到含酯中间体56(1.15 g,2.26mmol)的乙醇(40mL)中,并且将混合物在室温下搅拌19小时。通过添加1M HCl将反应物调节至pH 2,并减压去除有机溶剂。将残余物用水 (15mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法(5%至25%乙酸乙酯/己烷)得到呈浅黄色油状物的酸中间体57(321mg,29%)的纯样品,其用于分析目的。获得额外的>750mg的9,其含有由未知TBDPS 物质引起的轻微污染-该物质在反应序列的稍后阶段被转移和纯化。^{1}H NMR (401MHz,$CDCl_3$)δ7.70-7.64(m,4H),7.44-7.34(m,6H),3.65(t,J＝6.5Hz, 2H),2.35(dd,J＝15.0,5.9Hz,1H),2.14(dd,J＝15.0,8.2Hz,1H),1.95(m,1H), 1.60-1.51(m,2H),1.39-1.16(m,16H),1.04(s,9H),0.96(d,J＝6.6Hz,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ179.3(C),135.7(4C;CH),134.4(2C;C),129.6(2C;CH),127.7(4C;CH),64.2(CH_2),41.7(CH_2),36.8(CH_2),32.7(CH_2),30.3 (CH),29.9(CH_2),29.76(2C;CH_2),29.72(CH_2),29.5(CH_2),27.1(CH_2),27.0(3C; CH_3),25.9(CH_2),19.8(CH_3),19.4(C)。

[0788] 将DMAP(80.8mg,0.661mmol)、EDC·HCl(230mg,1.20mmol)和1,3- 甘油二酯中间体2(374mg,0.658mmol)添加到酸中间体57(288mg,0.597 mmol)于CH_2Cl_2(20mL)中的溶液中,并且将混合物在室温下搅拌20小时。将反应物用CH_2Cl_2(20mL)稀释,添加硅胶并将混合物减压浓缩。通过硅胶色谱法(5%至8%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色固体状的甘油三酯中间体 58(416mg,67%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ7.69-7.64(m,4H),7.44- 7.34(m,6H),5.28(m,1H),4.289/4.288(各dd,J＝11.9,4.3Hz,2H),4.14(dd,J ＝12.0,6.0Hz,2H),3.65(t,J＝6.5Hz,2H),2.34(dd,J＝15.0,5.9Hz,1H),2.30 (t,J＝7.5Hz,4H),2.12(dd,J＝14.6,8.3Hz,1H),1.93(m,1H),1.66-1.50(m, 6H),1.45-1.14(m,64H),1.04(s,9H),0.93(d,J＝6.6Hz,3H),0.88(t,J＝6.6 Hz,6H)。

[0789] 在0℃下,将四丁基氟化铵(TBAF,1.0M于THF中,574μL,0.574 mmol)和乙酸(32.8μL,0.574mmol)添加到TBDPS醚中间体58(395mg, 0.383mmol)于THF(15mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌17小时。将反应物减压浓缩,并且将残余物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(2×20mL) 和盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(5%至25%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色固体状的醇中间体59(282mg,93%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.28(m,1H),4.286/4.285(各dd,J＝11.8, 4.2Hz,2H),4.14(dd,J＝

11.9,5.7Hz,2H),3.63(t,J=6.6Hz,2H),2.33(dd,J= 15.0,5.9Hz,1H),2.30(t,J=7.5Hz,4H),2.12(dd,J=14.7,8.3Hz,1H),1.93 (m,1H),1.68-1.52(m,6H),1.49-1.15(m,64H),0.93(d,J=6.6Hz,3H),0.88 (t,J=6.6Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.5(2C;C),172.5(C),69.0 (CH),63.2(CH_2),62.3(2C;CH_2),41.9(CH_2),36.8(CH_2),34.2(2C;CH_2),33.0 (CH_2),32.1(2C;CH_2),30.5(CH),29.9(CH_2),29.84(6C;CH_2),29.81(4C;CH_2), 29.77(2C;CH_2),29.74(CH_2),29.71(CH_2),29.62(2C;CH_2),29.57(CH_2),29.5 (2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(3C;CH_2),27.1(CH_2),25.9(CH_2),25.0(2C;CH_2), 22.8(2C;CH_2),19.7(CH_3),14.3(2C;CH_3)。

[0790] 在0℃下,将氯铬酸吡啶鎓(PCC,143mg,0.664mmol)添加到醇中间体 59(263mg,0.331mmol)和硅藻土(150mg)于CH_2C12(18mL)中的悬浮液中,并将混合物在室温下搅拌四小时。将反应物通过硅胶短垫过滤,用乙酸乙酯洗脱,并且减压浓缩滤液,得到呈黄色油状物的粗醛中间体60(262mg,定量),其未经纯化即使用。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ9.76(t,J=1.8Hz,1H), 5.27(m,1H),4.29(dd,J=11.8,4.1Hz,2H),4.14(dd,J=11.8,6.0Hz,2H),2.42 (td,J=7.4,1.8Hz,2H),2.33(dd,J=15.0,5.9Hz,1H),2.30(t,J=7.5Hz,4H), 2.12(dd,J=14.7,8.3Hz,1H),1.93(m,1H),1.69-1.53(m,6H),1.45-1.16(m, 62H),0.93(d,J=6.6Hz,3H),0.88(t,J=6.8Hz,6H)。

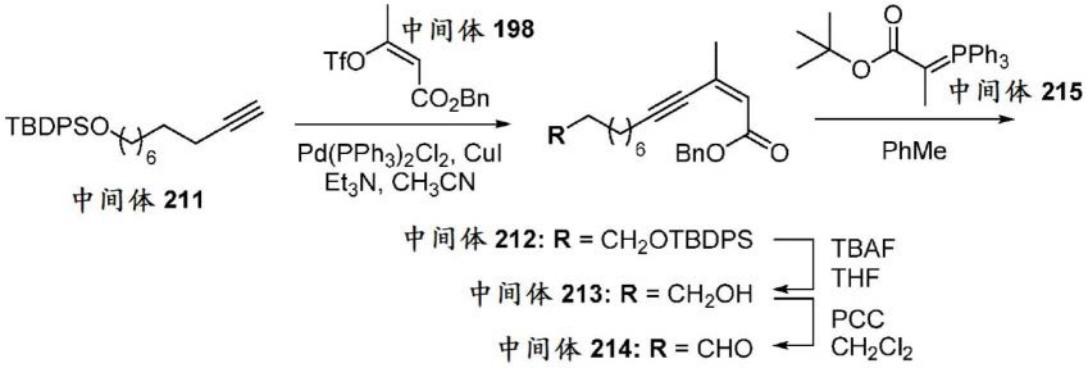
[0791] 如上所述制备中间体25。

[0792] 将内鎓盐中间体25(270mg,0.637mmol)于甲苯(10mL)中的溶液添加到含醛中间体60(262mg,0.331mmol)的甲苯(8mL)中,并将混合物加热回流20小时。将反应物冷却至室温并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(5%至15%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈黄色油状物的α,β-不饱和苄基酯中间体61(273mg,88%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.27(m,5H),6.82 (td,J=7.5,1.4Hz,1H),5.28(m,1H),5.18(s,2H),4.29(dd,J=11.9,4.3Hz,2H), 4.14(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.33(dd,J=15.0,5.9Hz,1H),2.30(t,J=7.5Hz,4H),2.20-2.07(m,3H),1.92(m,1H),1.85(d,J=1.2Hz,3H),1.65-1.53(m, 4H),1.47-1.37(m,2H),1.36-1.14(m,62H),0.93(d,J=6.6Hz,3H),0.88(t,J =6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.4(2C;C),172.5(C),168.2(C), 143.3(CH),136.6(C),128.6(2C;CH),128.13(CH),128.11(2C;CH),127.5(C), 68.9(CH),66.3(CH_2),62.3(2C;CH_2),41.8(CH_2),36.8(CH_2),34.2(2C;CH_2), 32.1(2C;CH_2),30.5(CH),29.9(CH_2),29.84(6C;CH_2),29.80(4C;CH_2),29.76 (2C;CH_2),29.70(CH_2),29.61(3C;CH_2),29.57(CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C; CH_2),29.3(3C;CH_2),28.9(CH_2),28.7(CH_2),27.1(CH_2),25.0(2C;CH_2),22.8 (2C;CH_2),19.7(CH_3),14.3(2C;CH_3),12.5(CH_3)。

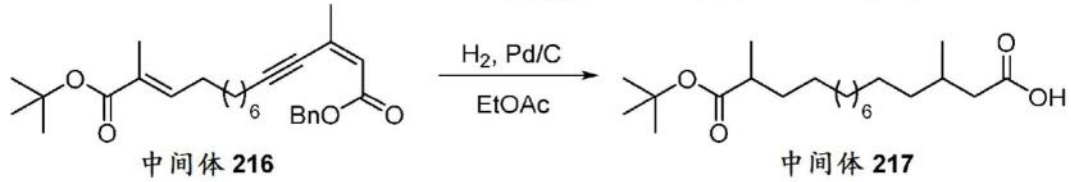
[0793] 将在双颈烧瓶中的苄基酯中间体61(246mg,0.262mmol)于乙酸乙酯(10 mL)中的溶液抽真空并用N_2气体冲洗(各三次),然后添加钯/碳(10%w/w, 55.7mg,0.0524mmol),并且将所得悬浮液再次抽真空并用N_2冲洗(各三次)。烧瓶装有H_2气球,抽真空并用H_2冲洗(各三次),并且将反应混合物在室温下在1标准大气压的H_2下搅拌1.5小时。将反应物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(5%至20%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色固体状的饱和酸中间体62(193mg,87%)。^{1}H NMR (401MHz,$CDCl_3$)δ5.28(m,1H),4.291/4.289(各dd,J=11.8,4.2Hz,2H), 4.147/4.144(各dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.46(m,1H),2.33(dd,J=15.0,5.9Hz, 1H),2.31(t,J=7.5Hz,4H),2.12(dd,J

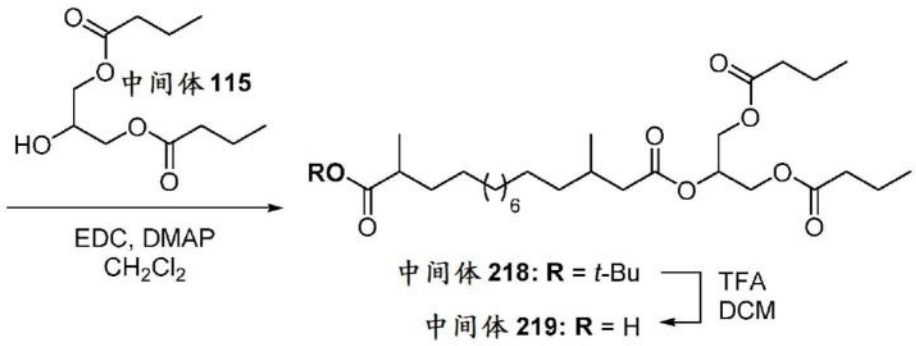
＝14.7,8.2Hz,1H),1.94(m,1H),1.73- 1.55(m,5H),1.50-1.21(m,67H),1.18(d,J＝7.0Hz,3H),0.93(d,J＝6.6Hz, 3H),0.88(t,J＝6.9Hz,6H)。

[0794] C15α'βMe-酸-2-TG-丁酸酯(中间体219)：



[0795]





[0796] 方案20-A.中间体219的合成。

[0797] 使用上述制备中间体56的程序,由癸-9-炔-1-醇和TBDPSCl制备中间体211。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.72(dd,J＝6.4,1.8Hz,4H),7.48-7.40 (m,6H),3.71(t,J＝6.4Hz,2H),2.24(td,J＝6.8,2.4Hz,2H),1.98(s,1H),1.63 (dq,J＝6.4Hz,2H),1.47(m,4H),1.40(m,6H),1.09(s,9H)。

[0798] 使用N_2气体将$PdCl_2(PPh_3)_2$(6.44g,9.18mmol)于CH_3CN(180mL)中的悬浮液脱气五分钟,并且然后添加CuI(1.74g,9.18mmol)、Et_3N(18.54g, 183.7mmol)以及炔烃中间体211(36.0g,91.8mmol)和中间体198(29.75g, 91.83mmol)于CH_3CN(180mL)中的脱气溶液。使用N_2流对混合物再脱气五分钟,并且然后在60℃下加热两小时。将反应物冷却至室温,用水(360mL) 稀释并用EtOAc(3×360mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。所得油通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)纯化,用4%-7%EtOAc/己烷洗脱产物,得到中间体212(33.0g,63.5%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.71 (d,J＝6.0Hz,4H),7.43(dd,J＝18.4,10.7,8.0Hz,11H),6.02(s,1H),5.22(s, 2H),3.69(t,2H),2.44(t,2H),2.06(s,3H),1.59(dq,2H),1.38(ddd,J＝15.2,10.9, 6.1Hz,4H),1.31(dd,J＝7.3,3.8Hz,6H),1.08(s,9H)。

[0799] 通过类似于上述制备中间体59的程序,由中间体212制备中间体213。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.41(dd,J＝12.7,4.8Hz,5H),6.09(s,1H),5.21 (d,J＝11.2Hz,2H),

3.69(t,J＝6.4Hz,2H),2.44(t,J＝7.2Hz,2H),2.08(s,3H), 1.58(p,J＝7.1Hz,2H),1.48-1.43(m,10H)。

[0800] 通过类似于上述制备中间体60的程序,由中间体213制备中间体214。

[0801] 在室温下,在氮气气氛下,向中间体214(19g,58.2mmol)于甲苯(190 mL)中的溶液中添加中间体215(68.19g,174.8mmol;由三苯基膦和2-溴丙酸叔丁酯制备)。将所得反应混合物在90℃下加热2小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将所得油通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)纯化,用 2%-4%EtOAc/己烷洗脱产物,得到中间体216(15.0g,58.9%)。^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$)δ7.43-7.35(m,5H),6.69(t,J＝7.2Hz,1H),6.09(s,1H),5.19(s, 2H),2.39(t,J＝12.8Hz,2H),2.18(q,J＝7.4Hz,2H),2.03(s,3H),1.82(s,3H),1.61-1.55(m,12H),1.45(s,9H)。

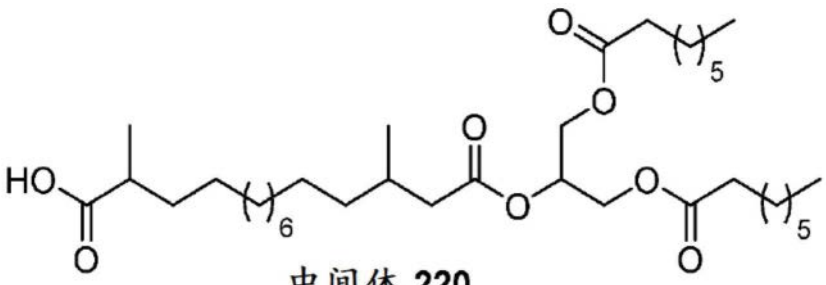
[0802] 在高压釜中,将钯/碳(10%w/w,19g)添加到中间体216(19g,43.37mmol) 于乙酸乙酯(190mL)中的溶液中,并且将高压釜抽真空并用N_2再填充三次。将高压釜抽真空并用10kg/cm^2 H_2压力加压,并将反应混合物在室温下搅拌 72h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用额外的乙酸乙酯(380mL)洗涤。减压浓缩滤液,得到呈无色油状物的中间体217(13g,84.2%),其未进一步纯化即用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.39-2.29(m,3H),2.19- 2.12(m,1H),1.96(s,2H),1.46(s,9H),1.27(s,18H),1.10(d,J＝6.8Hz,3H), 0.97(d,J＝6.6Hz,3H)。

[0803] 在室温下,向中间体217(6.0g,16.4mmol)和中间体115(3.81g,16.4 mmol)于DCM(120.0mL)中的搅拌溶液中添加EDC.HCl(7.8g,41.1mmol) 和DMAP(2.0g,16.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18h。将反应混合物真空浓缩。所得残余物通过柱色谱法,使用硅胶,用4%-5%EtOAc/正己烷洗脱来纯化,得到呈浅褐色粘性液体状的中间体218(6.0g,62.5%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.34-5.23(m,1H),4.33(dd,J＝12.1,4.2Hz,2H), 4.17(dd,J＝11.9,6.0Hz,2H),2.30(dd,J＝8.7,6.2Hz,5H),2.12(dd,J＝14.7, 8.3Hz,2H),1.93(s,1H),1.66(p,J＝7.4Hz,6H),1.44(s,9H),1.35-1.15(m, 18H),1.08(d,J＝7.0Hz,3H),0.99-0.88(m,9H)。

[0804] 在室温下,向中间体218(6.0g,10.5mmol)于DCM(120mL)中的搅拌溶液中添加TFA(12.0mL,2.0体积),并且将溶液在室温下搅拌3.0小时。将反应混合物真空浓缩。将残余物用水(500mL)稀释并用乙酸乙酯(2×500 mL)萃取。将合并的有机层用碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到呈浅黄色粘性液体状的中间体219(5.1g,94%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.33(ddd,J＝10.3,6.0,4.2Hz,1H),4.30(dd,J＝11.9,4.3Hz,2H),4.16(dd,J＝11.9,6.0Hz,2H),2.47(h,J＝6.9Hz,2H),2.31(q,J＝ 8.2,7.6Hz,6H),2.12(dd,J＝14.6,8.3Hz,1H),1.64(dt,J＝14.8,7.4Hz,6H), 1.27(m,15H),1.18(d,J＝6.9Hz,6H),1.01-0.84(m,9H);^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$)δ183.51(1C),173.61(2C),172.85(1C),68.92(1C),62.26(2C),41.72 (1C),39.38(1C),36.66(1C),35.93(2C),33.52(1C),30.39(1C),29.76-29.45(6C), 27.12(1C),26.91(1C),19.53(1C),18.33(2C),16.80(1C),13.60(2C);MS(ESI, +ve)m/z:532.70(M+18)。

[0805] C15α'βMe-酸-2-TG-辛酸酯(中间体220):

[0806] 使用针对中间体219的合成所述的程序,由中间体217和中间体192制备化合物中间体220:

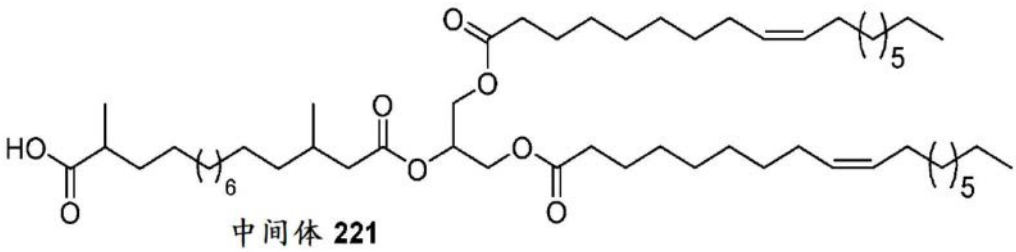
[0807] 

中间体 220

[0808] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.32(t,J＝12.4Hz,2H),4.33(dd,J＝11.6, 4.0Hz,2H),4.19(dd,J＝12.0,6.0Hz,2H),2.51(m,1H),2.37(m,6H),2.17(m, 1H),1.71(m,6H),1.30(d,J＝10.4Hz,34H),1.21(d,J＝6.8Hz,3H),0.96-0.88 (m,9H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ182.71(1C),173.44(2C),172.49(1C), 69.84(1C),62.21(2C),41.74(1C),39.30(1C),36.70(1C),34.07(2C),33.55(2C), 31.69(1C),30.39(1C),29.80-28.93(14C),27.16(1C),26.95(1C),19.58(1C), 16.85(1C),14.09(2C);MS(ESI,+ve)m/z:644.89(M+18)。

[0809] C15α'βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体221):

[0810] 使用针对中间体219的合成所述的程序,由中间体217和中间体112制备化合物中间体221:

[0811] 

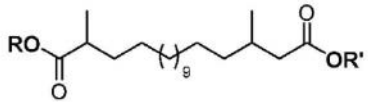
中间体 221

[0812] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.38-5.32(m,5H),4.35-4.32(dd,J＝4.4Hz, 12.0Hz,2H),4.20-4.15(dd,J＝6.0Hz,11.6Hz,2H),2.49(m,1H),2.34(t,J＝ 7.2Hz,2H),2.09-2.04(m,5H),1.71-1.64(m,6H),1.34-1.30(m,66H),1.13(d, J＝6.9Hz,3H),0.96(d,J＝6.9Hz,3H),0.91(t,J＝6.0Hz,6H);^{13}C NMR(101 MHz,$CDCl_3$)δ182.72(1C),173.33(2C),172.42(1C),130.03(2C),129.73(2C), 68.83(1C),62.19(2C),41.71(1C),39.31(1C),36.69(1C),34.05(2C),33.53(1C), 31.94(2C),30.36(1C),29.79-29.12(23C),27.21(4C),26.97(1C),24.85(2C), 22.71(2C),19.57(1C),16.85(1C),14.14(2C);MS(ESI,-ve)m/z:902(M-1)。(ESI,+ve)m/z:921(M+18)。

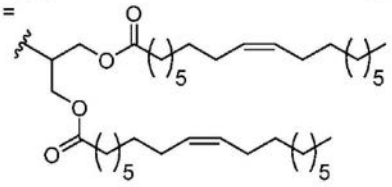
[0813] C18α'βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体224):

[0814] 使用针对中间体219的合成所述的程序,由中间体112和叔丁基二甲基 (十三烷-12-炔-1-基氧基)硅烷制备化合物中间体222、中间体223和中间体 224,所述叔丁基二甲基(十三烷-12-炔-1-基氧基)硅烷由十二烷-1,12-二醇通过单TBS保护(在DCM和DMF的混合物中用TBSCl、咪唑和DMAP),随后PCC氧化和Ohira试剂同系化(通过类似于用于由中间体195合成中间体 197的方法)制备。

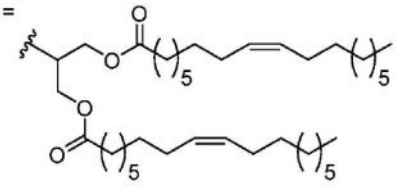
中间体222: R = *t*-Bu
R' = OH



[0815] 中间体223: R = *t*-Bu
R' =



中间体224: R = H
R' =



[0816] 中间体222 ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)2.42-2.31(m,2H),2.21-2.14(m, 1H),2.00(m,1H),1.49(s,9H),1.29(m,26H),1.13(d,J=7.2Hz,3H),0.99(d,J =6.4Hz,3H)。

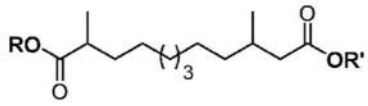
[0817] C18α'βMe-CO_2tBu-2-TG-油酸酯(中间体223)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ5.40-5.32(m,5H),4.35-4.31(dd,J=4.4Hz,12.0Hz,2H),4.20-4.16(dd,J= 6.0Hz,11.6Hz,2H),2.39-2.31(m,6H),2.16(m,1H),2.05(m,9H),1.64(m,6H), 1.49(s,9H),1.41-1.27(m,64H),1.13(d,J=6.9Hz,3H),0.96(d,J=6.9Hz, 3H),0.90(m,6H)。

[0818] C18α'βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体224)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 5.41-5.31(m,5H),4.35-4.31(dd,J=4.4Hz,12.0Hz,2H),4.20-4.15(dd,J=6.0 Hz,11.6Hz,2H),2.54(m,1H),2.39-2.33(m,4H),2.19-2.13(m,1H),2.09-2.02 (m,6H),1.75-1.63(m,6H),1.34-1.30(m,68H),1.23-1.21(d,J=6.8Hz,3H), 0.98-0.87(m,9H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ 182.21(1C),173.32(2C), 172.40(1C),130.03(2C),129.74(2C),68.83(1C),62.21(2C),41.73(1C),39.24 (1C),36.73(1C),34.06(2C),33.57(1C),31.93(2C),30.40(1C),29.79-29.12 (26C),27.25(2C),27.20(2C),26.97(1C),24.86(2C),22.71(2C),19.59(1C),16.85(1C),14.14(2C);MS(ESI,+ve)m/z:963.09(M+18)。

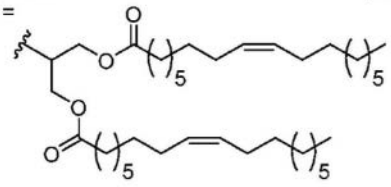
[0819] C12α'βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体231):

[0820] 使用针对中间体219的合成所述的程序,由中间体112和庚-6-炔-1-醇制备化合物中间体229、中间体230和中间体231。

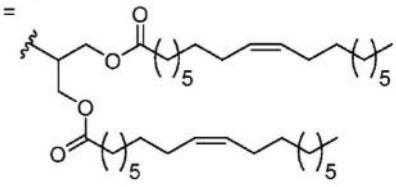
中间体229: R = *t*-Bu
R' = OH



[0821] 中间体230: R = *t*-Bu
R' =



中间体231: R = H
R' =



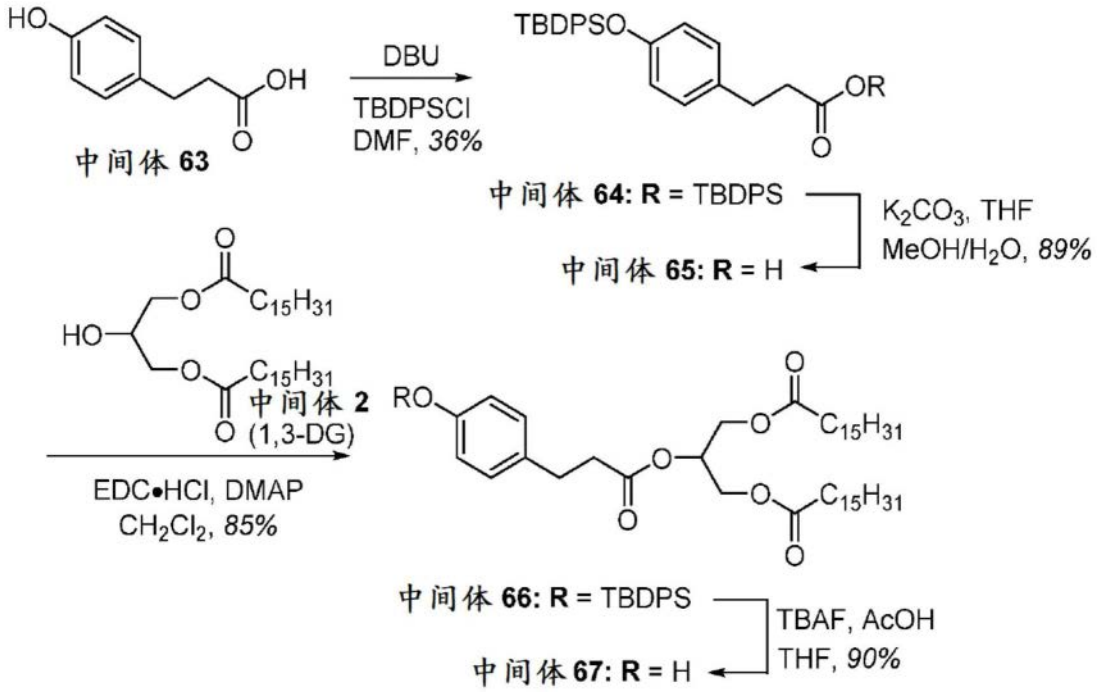
[0822] 中间体229 ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)2.38-2.28(m,3H),2.18-2.12(m, 2H),1.96(s,2H),1.45(s,9H),1.28(s,12H),1.10(d,J=6.9Hz,3H),0.97(d,J= 6.6Hz,3H)。

[0823] C12α'βMe-CO_2tBu-2-TG-油酸酯(中间体230)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ5.38-5.32(m,5H),4.33(dd,J=11.6Hz,4.0Hz,2H),4.18(dd,J=11.6Hz, 6.0Hz,2H),2.39-2.33(m,6H),2.18-1.97(m,10H),1.64-1.61(m,6H),1.48(s, 9H),1.33-1.30(m,52H),1.13(d,J=

13.0Hz,3H),0.97(d,J＝7.2Hz,3H),0.92 (t,J＝6.0Hz,6H)。

[0824] C12α'βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体231)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 5.42-5.29(m,5H),4.33(dd,J＝4.4Hz,12.0Hz,2H),4.18(dd,J＝6.0Hz,11.6 Hz,2H),2.55-2.46(m,1H),2.39-2.33(t,J＝7.2Hz,5H),2.16(q,J＝6.4Hz, 1H),2.05-1.97(m,8H),1.74-1.63(m,5H),1.49-1.44(m,2H),1.34-1.30(m, 52H),1.13(d,J＝13.0Hz,3H),0.97(d,J＝7.2Hz,3H),0.92(t,J＝6.0Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ182.75(1C),173.32(2C),172.38(1C),130.03 (2C),129.73(2C),68.83(1C),62.19(2C),41.71(1C),39.31(1C),36.69(1C), 34.05(2C),33.53(1C),31.94(2C),30.36(1C),29.79-29.12(19C),27.25(2C),27.20(2C),27.15(2C),24.85(2C),22.71(2C),19.57(1C),16.85(1C),14.14(2C); MS(ESI,-ve)m/z:859.93(M-1);(ESI,+ve)m/z:878.94(M+18)。

[0825] Ph-C3-苯酚-2-TG(中间体67):

[0826] 

[0827] 方案21.中间体67的合成。

[0828] 将DBU(108μL,1.08mmol)和叔丁基二苯基甲硅烷基氯化物(TBDPSCl, 338μL,1.30mmol)添加到(4-羟苯基)丙酸(中间体63;商购获得)(120mg, 0.722mmol)于DMF(4mL)中的溶液中,并且将混合物在室温下搅拌一小时。将反应物用乙酸乙酯(15mL)稀释,并且将有机相用水和盐水(各15mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法(4.5%乙酸乙酯/己烷)得到呈无色油状物的甲硅烷基酯中间体64(165mg,36%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$):δ7.75-7.70(m,4H),7.63-7.58(m,4H),7.46-7.31(m,12H),6.97- 6.91(m,2H),6.71-6.67(m,2H),2.87(t,J＝7.6Hz,2H),2.72(t,J＝7.6Hz,2H), 1.11(s,9H),1.07(s,9H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$):δ172.3(C),154.1(C), 135.7(4C;CH),135.4(4C;CH),133.2(2C;C),133.0(C),132.0(2C;C),130.1 (2C;CH),130.0(2C;CH),129.2(2C;CH),127.9(4C;CH),127.8(4C;CH),119.7 (2C;CH),37.9(CH_2),30.4(CH_2),27.0(3C;CH_3),26.7(3C;CH_3),19.6(C),19.2 (C)。

[0829] 将碳酸钾(157mg,1.14mmol)添加到TBDPS酯中间体64(147mg,0.228 mmol)于THF

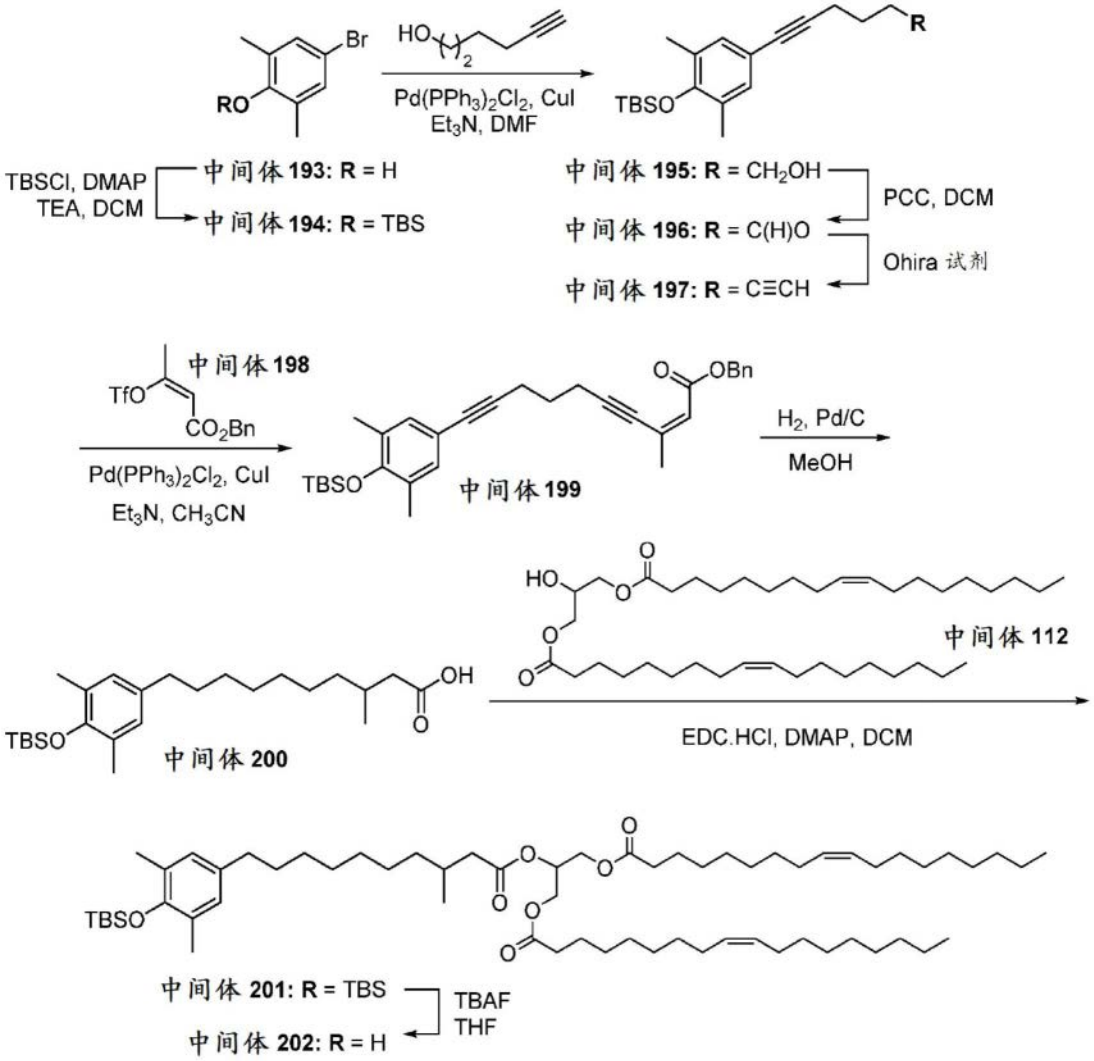
(3mL)、甲醇(1.5mL)和水(1.5mmol)中的溶液中，并且将混合物在室温下搅拌2.5小时。通过添加1M HCl将反应物酸化至pH 2，并且用乙酸乙酯(3×15mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用水(30mL)、饱和 $NaHCO_3$水溶液(30mL)和盐水(30mL)洗涤，干燥($MgSO_4$)并减压浓缩，得到粗产物。通过硅胶色谱法(20％至35％至50％乙酸乙酯/己烷)纯化，得到呈无色固体状的酸中间体65(82.4mg，89％)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.74- 7.67(m，4H)，7.45-7.32(m，6H)，6.95-6.88(m，2H)，6.71-6.65(m，2H)，2.82 (t，J＝7.8Hz，2H)，2.58(t，J＝7.8Hz，2H)，1.09(s，9H)；^{13}C NMR(101MHz，$CDCl_3$)：δ179.2(C)，154.3(C)，135.7(4C；CH)，133.1(2C；C)，132.7(C)，130.0 (2C；CH)，129.1(2C；CH)，127.9(4C；CH)，119.8(2C；CH)，35.9(CH_2)，29.9(CH_2)，26.7(3C；CH_3)，19.6(C)。

[0830] 将DMAP(8.2mg，0.0667mmol)、EDC·HCl(25.6mg，0.133mmol)和 1,3-甘油二酯中间体2(41.7mg，0.0734mmol)添加到酸中间体65(27.0mg，0.0666mmol)于CH_2Cl_2(2mL)中的溶液中，并且将混合物在室温下搅拌19 小时。将反应物用CH_2Cl_2(3mL)稀释，添加硅胶并将混合物减压浓缩。通过硅胶色谱法(5％至7.5％乙酸乙酯/己烷)纯化，得到呈无色固体状的甘油三酯中间体66(54.4mg，85％)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.74-7.66(m，4H)， 7.45-7.33(m，6H)，6.94-6.87(m，2H)，6.71-6.64(m，2H)，5.24(m，1H)，4.25 (dd，J＝11.9，4.3Hz，2H)，4.11(dd，J＝11.9，5.9Hz，2H)，2.81(t，J＝7.8Hz，2H)， 2.60-2.51(m，2H)，2.28(t，J＝7.5Hz，4H)，1.64-1.56(m，4H)，1.35-1.20(m， 48H)，1.09(s，9H)，0.88(t，J＝6.8Hz，6H)；^{13}C NMR(101MHz，$CDCl_3$)δ173.4 (2C；C)，172.2(C)，154.2(C)，135.7(4C；CH)，133.1(2C；C)，132.7(C)，130.0(2C； CH)，129.1(2C；CH)，127.9(4C；CH)，119.8(2C；CH)，69.2(CH)，62.1(2C；CH_2)， 36.0(CH_2)，34.2(2C；CH_2)，32.1(2C；CH_2)，30.1(CH_2)，29.85(2C；CH_2)，29.81(2C；CH_2)，29.76(2C；CH_2)，29.6(2C；CH_2)，29.5(2C；CH_2)，29.4(2C；CH_2)，29.3 (2C；CH_2)，26.7(3C；CH_3)，25.0(2C；CH_2)，22.8(2C；CH_2)，19.6(C)，14.3(2C； CH_3)。

[0831] 在0℃下，将乙酸(6.5μL，0.114mmol)和四丁基氟化铵(TBAF，1.0M于 THF中，114μL，0.114mmol)添加到TBDPS醚中间体66(54.5mg，0.0570 mmol)于THF(1.2mL)中的溶液中，并将混合物在室温下搅拌30分钟。将反应物用水(10mL)稀释，并且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤，干燥($MgSO_4$)并减压浓缩，得到粗产物。通过硅胶色谱法(10％至15％乙酸乙酯/己烷)纯化，得到呈无色固体状的苯酚中间体67(37.0mg，90％)。^{1}H NMR(400MHz， $CDCl_3$)δ7.09-7.03(m，2H)，6.78-6.72(m，2H)，5.25(m，1H)，4.62(s，1H)，4.25 (dd，J＝11.9，4.4Hz，2H)，4.11(dd，J＝11.9，5.8Hz，2H)，2.88(t，J＝7.7Hz，2H)， 2.61(t，J＝7.7Hz，2H)，2.29(t，J＝7.6Hz，4H)，1.64-1.56(m，4H)，1.34-1.18 (m，48H)，0.88(t，J＝6.9Hz，6H)；^{13}C NMR(101MHz，$CDCl_3$)δ173.6(2C；C)， 172.3(C)，154.4(C)，132.3(C)，129.5(2C；CH)，115.5(2C；CH)，69.2(CH)，62.2(2C；CH_2)，36.2(CH_2)，34.2(2C；CH_2)，32.1(2C；CH_2)，30.2(CH_2)，29.83(6C； CH_2)，29.79(4C；CH_2)，29.76(2C；CH_2)，29.6(2C；CH_2)，29.5(2C；CH_2)，29.4(2C； CH_2)，29.2(2C；CH_2)，25.0(2C；CH_2)，22.8(2C；CH_2)，14.3(2C；CH_3)。

[0832] DMPh-C10βMe-苯酚-2-TG-油酸酯(中间体202)：

[0833]



[0834] 方案21-A.中间体202的合成。

[0835] 在室温下,向中间体193(40.0g,199mmol)于DCM(400mL)中的搅拌溶液中添加DMAP(24.27g,199.0mmol)和TEA(40.19g,398.0mmol)。向反应混合物中分批添加TBDMSCl(44.9g,298.4mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水(400mL)稀释并用DCM(3×400 mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并真空蒸发。通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)来纯化所得物质。将所需产物在作为流动相的100%己烷中洗脱。真空浓缩纯级分,得到中间体194(60.0g,95.7%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$):δ7.11(s,2H),2.19(s,6H),1.04(s,9H),0.66(s,6H)。

[0836] 使用N_2气体将$PdCl_2(PPh_3)_2$(5.11g,7.29mmol)于DMF(230mL)中的悬浮液脱气五分钟,并且然后添加CuI(1.38g,7.29mmol)、Et_3N(29.46g,291 mmol)以及中间体194(23g,87.5mmol)和己-5-炔-1-醇(8.59g,87.5mmol)的脱气溶液。使用N_2流对混合物再脱气五分钟,并且然后在60℃下加热2h。将反应混合物冷却至室温,用冷水(300mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×250mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压蒸发。通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)来纯化所得物质。以10%乙酸乙酯/己烷作为流动相洗脱所需产物。真空浓缩纯级分,得到中间体195(21.0g,43.3%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ7.03(s,2H),2.57(s,6H),2.48(t,2H),2.47(t,2H),1.80(m,4H),1.32 (s,9H),0.95(s,6H)。

[0837] 在0℃下,向中间体195(5.0g,15.0mmol)于DCM(50mL)中的搅拌溶液中缓慢添加PCC(6.49g,30.1mmol)。将反应混合物升至室温并搅拌2h。通过硅藻土床过滤反应混合物。真空蒸发滤液,得到中间体196(4.16g, 83.3%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$): δ9.88(s,1H),7.07(s,2H),2.71(t,J=14.4Hz,2H),2.53(t,J=13.6Hz,2H), 2.09(s,6H),1.23(m,2H),0.98(s,9H),0.20(s,6H)。

[0838] 在0℃下,向中间体196(6.0g,18mmol)于MeOH(60mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(10.3g,72.7mmol),并且然后逐滴添加Ohira试剂(6.98g, 36.4mmol)。将反应混合物缓慢温热至室温,然后在室温下搅拌3.5h。将反应混合物真空蒸发。将残余物用水(60mL)稀释并用乙酸乙酯(5×60mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发。通过柱色谱法使用硅胶(100-200 目)来纯化所得物质。以2%乙酸乙酯/己烷作为流动相洗脱所需产物。真空浓缩纯级分,得到中间体197(21.0g,64.8%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 7.41(s,2H),2.59-2.51(m,6H),2.24(s,6H),1.88-1.80(m,2H),1.30(s,1H),1.09 (s,9H),0.20(s,6H)。

[0839] 使用N_2气体将$PdCl_2(PPh_3)_2$(1.20g,1.71mmol)于MeCN(56mL)中的悬浮液脱气五分钟,并且然后添加CuI(0.326g,1.71mmol)、Et_3N(6.93g,68.7 mmol)以及中间体197(5.6g,17.2mmol)和中间体198(13.91g,42.90mmol;类似于中间体17制备)的脱气溶液。使用N_2流将混合物再脱气五分钟,并且然后在室温下搅拌3.5h。将反应混合物用水(60mL)稀释并用乙酸乙酯(3× 60mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压蒸发。通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)来纯化所得油。以2%乙酸乙酯/己烷作为流动相洗脱所需产物。真空浓缩纯级分,得到中间体199(3.0g,35%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ7.42-7.06(m,7H),6.02(s,1H),5.21(s,2H),2.64-2.52(m,4H),2.12(s,9H), 1.90-1.84(m,2H),1.04(s,9H),0.22(s,6H)。

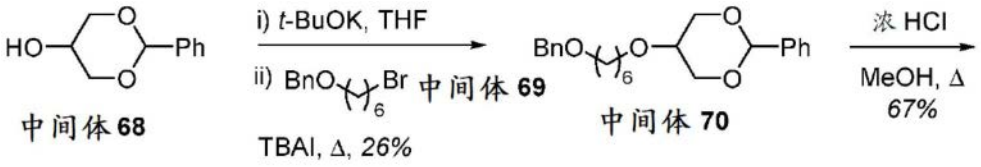
[0840] 向中间体199(6.0g,12.0mmol)于乙酸乙酯(60mL)中的溶液中添加钯/ 碳(10%w/w,5.3g),并且将所得悬浮液抽真空并用H_2填充三次。将反应混合物在高压釜中在H_2压力下在室温下搅拌48h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯(120mL)洗涤。真空蒸发滤液,得到中间体200(4.5g, 89%),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 6.81(s,2H),2.66(t,J=15.6Hz,2H),2.40(dd,J=5.6,14.8Hz,2H),2.20(s,6H), 2.07(m,1H),1.46(m,2H),1.13-1.27(m,14H),1.05(s,9H),0.20(s,6H)。

[0841] 在室温下,向中间体200(4.5g,10.7mmol)于DCM(45mL)中的溶液中添加4-(二甲氨基)吡啶(1.30g,10.7mmol)、EDC·HCl(4.10g,21.4mmol) 和中间体112(5.307g,8.56mmol),并将反应混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物浓缩,然后用水(40mL)稀释并用DCM(3×40mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发。通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)来纯化所得物质。以2%乙酸乙酯/己烷作为流动相洗脱所需产物。真空浓缩纯级分,得到中间体201(3.7g,34%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ6.80(s,2H),5.41 (m,5H),4.35(dd,J=4.0,4.4Hz,2H),4.20(dd,J=6.0,6.1Hz,2H),2.52(t,J= 15.6Hz,2H),2.39-2.34(m,8H),2.26(m,6H),2.15(d,J=8.4Hz,2H),2.05(dd, J=12.0Hz,12H),1.66-1.43(m,6H),1.34-1.30(m,51H),0.978(s,9H),0.92 (s,6H)。

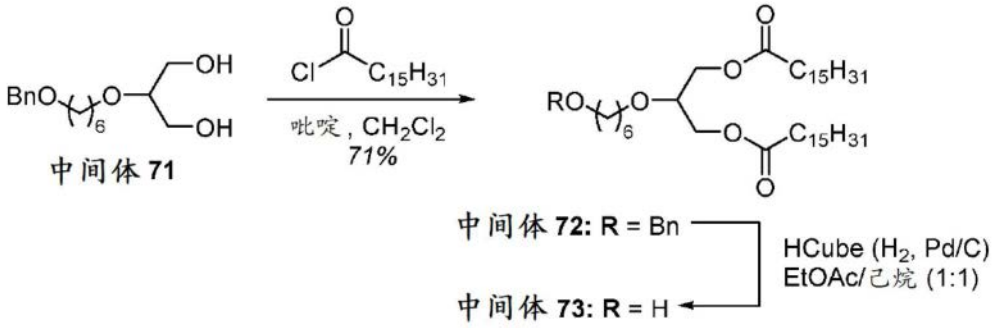
[0842] 将中间体201(2.5g,2.44mmol)于THF(30mL)中的溶液冷却至0℃,并且然后在10min内逐滴添加TBAF(2M于THF中,6.10mL,6.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并

且然后减压蒸发。通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)来纯化所得物质。以6%乙酸乙酯/己烷作为流动相洗脱所需产物。真空浓缩纯级分,得到中间体202(0.920g,41.4%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ6.82(s,2H),5.42(m,5H),4.35(dd,J=4.0,4.4 Hz,2H),4.20(dd,J=6.0,6.1Hz,2H),2.52(t,J=15.6Hz,2H),2.39-2.34(m, 8H),2.26(m,6H),2.15(d,J=8.4Hz,2H),2.05(dd,J=12.0Hz,9H),1.66-1.43 (m,6H),1.34-1.30(m,42H),1.04-0.96(m,14H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$):δ 173.34(3C),172.40(2C),150.10(1C),134.52(1C),130.05(3C),129.75(2C), 128.46(3C),122.75(1C),68.83(2C),62.21(3C),60.45(1C),41.73(2C),36.72(2C), 35.13(2C),34.06(2C),31.95(3C),30.40(4C),29.37(8C),29.26(2C),27.26(3C), 22.73(2C),19.59(2C),15.98(2C),14.18(2C)。HPLC(UV,285nm):15.99min, 97.43%纯度;HPLC(ELSD):16.00min,100%纯度;MS(ESI,+ve)m/z:927.17 (M+18)。

[0843] C6-ET-醇-2-TG(中间体73):



[0844]



[0845] 方案22.中间体73的合成。

[0846] 中间体69是已知的化合物,其可以如例如Sang-sup,J.等人Tetrahedron:Asymmetry 1997,8,1187-1192)中所述制备。

[0847] 将醇中间体68(可商购获得;90.0mg,0.499mmol)一次性添加到t-BuOK (84.1mg,0.749mmol)于THF(2mL)中的悬浮液中,并且将混合物在室温下搅拌一小时。然后添加溴化物中间体69(190mg,0.699mmol)于THF(1mL) 和TBAI(36.9mg,0.100mmol)中的溶液,并且将所得混合物加热回流20小时。将反应物冷却至室温,并用乙酸乙酯(10mL)稀释,用水(15mL)淬灭,并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用水和盐水(各 50mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法(5%至15%至25%乙酸乙酯/己烷)得到半纯产物的样品,将其再次进行柱色谱法(5%至 12.5%乙酸乙酯/甲苯),得到呈无色油状物的醚连接的甘油中间体70(48.0mg, 26%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.54-7.49(m,2H),7.39-7.26(m,8H), 5.55(s,1H),4.50(s,2H),4.33(dd,J=12.5,1.4Hz,2H),4.07-4.01(m,2H), 3.55(t,J=6.7Hz,2H),3.47(t,J=6.6Hz,2H),3.25(m,1H),1.71-1.59(m,4H), 1.45-1.39(m,4H)。

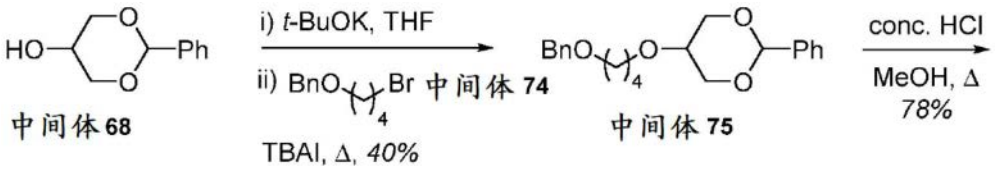
[0848] 将亚苄基乙缩醛中间体70(46.0mg,0.124mmol)、浓HCl(2滴)和MeOH (1.5mL)加热

回流两小时，并且然后冷却至室温。将反应物用乙酸乙酯(30mL) 和水(10mL)稀释，并且将有机相用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水(各30mL) 洗涤，干燥($MgSO_4$)并减压浓缩，得到粗产物。硅胶色谱法(40％至80％乙酸乙酯/己烷)得到呈无色油状物的二醇中间体71(23.5mg，67％)。^1H NMR(400 MHz,$CDCl_3$):δ7.36-7.27(m,5H),4.50(s,2H),3.76(dd,J＝11.6,4.4Hz,2H), 3.67(dd,J＝11.6,5.1Hz,2H),3.57(t,J＝6.6Hz,2H),3.50-3.42(m,3H),1.67 -1.56(m,4H),1.43-1.36(m,4H)。

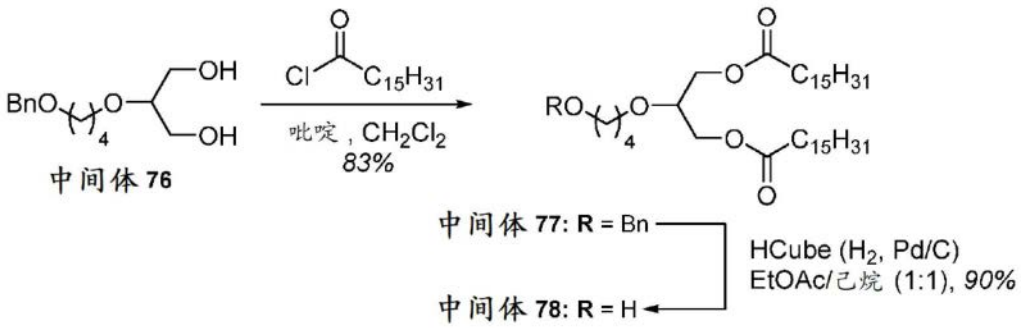
[0849] 将新鲜制备的棕榈酰氯(91.6mg，0.333mmol)于CH_2Cl_2(1.5mL)中的溶液和吡啶(30.3μL，0.375mmol)添加到二醇中间体71(23.5mg，0.0833mmol) 中，并将反应物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用CH_2Cl_2(30mL)稀释，并用水(10mL)淬灭。将有机相用水、饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水(各30mL) 洗涤，干燥($MgSO_4$)并减压浓缩，得到粗产物。硅胶色谱法(5％至10％乙酸乙酯/己烷)得到呈无色固体状的甘油酯中间体72(44.8mg，71％)。^1H NMR(400 MHz,$CDCl_3$):δ7.36-7.26(m,5H),4.50(s,2H),4.18(dd,J＝11.6,4.9Hz,2H), 4.11(dd,J＝11.6,5.5Hz,2H),3.68(dd,J＝10.4,5.3Hz,1H),3.55(t,J＝6.6Hz, 2H),3.46(t,J＝6.6Hz,2H),2.32(t,J＝7.6Hz,4H),1.67-1.54(m,8H),1.34- 1.21(m,52H),0.88(t,J＝6.9Hz,6H);^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ173.7(2C; C),138.8(C),128.5(2C;CH),127.7(2C;CH),127.6(CH),75.3(CH),73.0(CH_2), 70.7(CH_2),70.5(CH_2),63.2(2C;CH_2),34.3(2C;CH_2),32.1(2C;CH_2),30.0 (CH_2),29.87(CH_2),29.84(2C;CH_2),29.80(2C;CH_2),29.76(2C;CH_2),29.6(2C; CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(2C;CH_2),26.2(CH_2),26.0(CH_2),25.1(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),14.3(2C;CH_3)。

[0850] 将苄基醚中间体72(43.5mg，57.3μmol)于乙酸乙酯/己烷(各10mL)中的溶液使用HCube氢化装置在再循环条件(10％Pd/C筒，6巴的全H_2模式，流速＝1mL/min)下进行氢解，其中将柱温设定在25℃下持续1.5小时，然后在35℃下再持续一小时。减压浓缩反应混合物，得到呈无色固体状的醇中间体73(38.2mg，定量)，其未经纯化即使用。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.19 (dd,J＝11.6,4.9Hz,2H),4.11(dd,J＝11.6,5.5Hz,2H),3.67(m,1H),3.64(t,J ＝6.5Hz,2H),3.55(t,J＝6.5Hz,2H),2.32(t,J＝7.6Hz,4H),1.66-1.56(m, 8H),1.41-1.34(m,4H),1.33-1.18(m,48H),0.88(t,J＝6.8Hz,6H)。

[0851] C4-ET-醇-2-TG(中间体78)：



[0852]



[0853] 方案23.中间体78的合成。

[0854] 中间体74是已知的化合物，其可如Charette,A.B.等人J.Am.Chem.Soc. 2001,123,11829-11830中所述制备。

[0855] 将醇中间体68(可商购获得;135mg,0.749mmol)一次性添加到t-BuOK (118mg,1.05mmol)于THF(2.5mL)中的悬浮液中，并且将混合物在室温下搅拌一小时。然后添加溴化物中间体74(273mg,1.12mmol)于THF(2mL) 中的溶液，并且将所得混合物加热回流26小时。将反应物冷却至室温，并用乙酸乙酯(10mL)稀释，用水(20mL)淬灭，并且用乙酸乙酯(3×25mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用水和盐水(各60mL)洗涤，干燥($MgSO_4$)并减压浓缩，得到粗产物。硅胶色谱法(10％至20％乙酸乙酯/己烷)得到呈无色油状物的醚连接的甘油中间体75(103mg,40％)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)：δ7.53-7.48(m,2H),7.38-7.27(m,8H),5.55(s,1H),4.50(s,2H),4.37-4.27 (m,2H),4.08-3.98(m,2H),3.61-3.55(m,2H),3.54-3.50(m,2H),3.25(m, 1H),1.82-1.65(m,4H)；^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)：δ138.8(C),138.3(C), 128.9(CH),128.4(2C;CH),128.3(2C;CH),127.7(2C;CH),127.6(CH),126.3 (2C;CH),101.4(C),73.0(CH_2),70.7(CH),70.3(CH_2),69.1(2C;CH_2),68.7 (CH_2),26.7(CH_2),26.6(CH_2)。

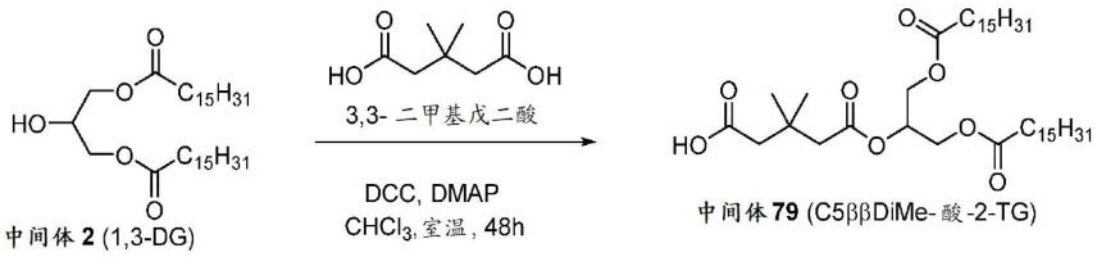
[0856] 将亚苄基乙缩醛中间体75(102mg,0.298mmol)、浓HCl(2滴)和MeOH (4mL)加热回流两小时，并且然后冷却至室温。将反应物用乙酸乙酯(40mL) 和水(15mL)稀释，并且将有机相用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水(各40mL) 洗涤，干燥($MgSO_4$)并减压浓缩，得到粗产物。硅胶色谱法(25％至65％至90％乙酸乙酯/己烷)得到呈无色油状物的二醇中间体76(58.8mg,78％)。^1H NMR (400MHz,$CDCl_3$)：δ7.38-7.24(m,5H),4.50(s,2H),3.71(dd,J＝11.6,4.6Hz, 2H),3.64(dd,J＝11.6,4.9Hz,2H),3.60-3.55(m,2H),3.52-3.46(m,2H),3.41 (m,1H),2.59(br s,2H),1.75-1.61(m,4H)；^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)：δ 138.5(C),128.5(2C;CH),127.8(2C;CH),127.7(CH),78.8(CH),73.0(CH_2), 70.2(CH_2),69.8(CH_2),62.2(2C;CH_2),27.1(CH_2),26.4(CH_2)。

[0857] 将棕榈酰氯(131mg,0.475mmol)于CH_2Cl_2(2mL)中的溶液和吡啶(48.0 μL,0.594mmol)添加到二醇中间体76(30.2mg,0.119mmol)中，并将反应物在室温下搅拌19小时。将反应混合物用CH_2Cl_2(40mL)稀释，并用水(20 mL)淬灭。将有机相用水、饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水(各40mL)洗涤，干燥 ($MgSO_4$)并减压浓缩，得到粗产物。硅胶色谱法(6％乙酸乙酯/己烷)得到呈无色固体状的甘油三酯中间体77(72.4mg,83％)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)：δ7.38-7.26(m,5H),4.50(s,2H),4.18(dd,J＝11.6,4.9Hz,2H),4.11(dd,J＝ 11.6,5.5Hz,2H),3.67(m,1H),3.58(t,J＝6.1Hz,2H),3.48(t,J＝6.1Hz,2H), 2.31(t,J＝7.6Hz,4H),1.73-1.55(m,8H),1.37-1.19(m,48H),0.88(t,J＝6.9 Hz,6H)；^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)：δ173.7(2C;C),138.7(C),128.5(2C;CH), 127.7(2C;CH),127.6(CH),75.4(CH),73.0(CH_2),70.4(CH_2),70.2(CH_2),63.1 (2C;CH_2),34.3(2C;CH_2),32.1(2C;CH_2),29.82(6C;CH_2),29.79(4C;CH_2), 29.74(2C;CH_2),29.6(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;H2),29.3(2C;CH_2),26.8(CH_2),26.5(CH_2),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),14.2(2C;CH_3)。

[0858] 将苄基醚中间体77(70.0mg,95.8μmol)于乙酸乙酯/己烷(各25mL)中的溶液使用HCube氢化装置在再循环条件(10％Pd/C筒,6巴的全H_2模式，流速＝1mL/min)下进行氢解，其中将柱温设定在50℃下持续2.5小时。减压浓缩反应混合物，得到粗产物，将其通过硅胶色谱法(10％至30％乙酸乙酯/ 己烷)纯化，得到呈无色固体状的醇中间体78(55.0mg,

90%)。^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$):δ4.20(dd,J=11.7,4.8Hz,2H),4.11(dd,J=11.7,5.5Hz,2H), 3.69(m,1H),3.64(t,J=5.9Hz,2H),3.60(t,J=5.8Hz,2H),2.32(t,J=7.5Hz, 4H),1.70-1.55(m,8H),1.33-1.19(m,48H),0.87(t,J=6.8Hz,6H);^{13}C NMR (100MHz,$CDCl_3$):δ173.7(2C;C),75.5(CH),70.5(CH_2),63.0(2C;CH_2),62.6 (CH_2),34.3(2C;CH_2),32.0(2C;CH_2),29.9(CH_2),29.82(2C;CH_2),29.78(2C; CH_2),29.7(2C;CH_2),29.6(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(2C; CH_2),26.7(CH_2),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),14.2(2C;CH_3)。

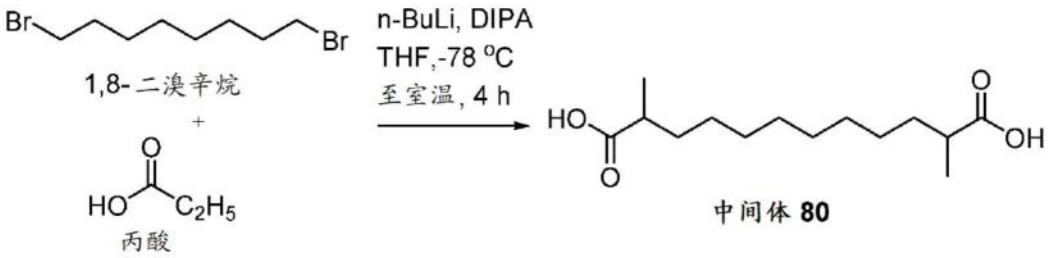
[0859] C5ββDiMe-酸-2-TG(中间体79):

[0860] 

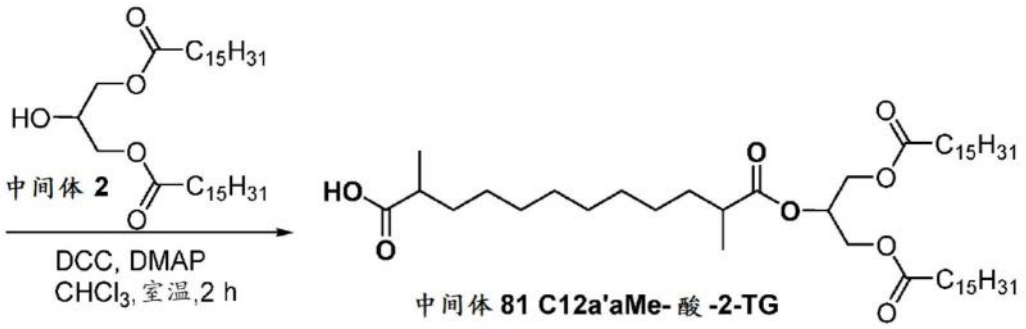
[0861] 方案24.中间体79的合成。

[0862] 向化合物中间体2(5.0g,8.78mmol)于氯仿(150ml)中的溶液中添加DCC (3.62g,17.57mmol)和DMAP(0.53g,4.39mmol),随后在室温下添加3,3- 二甲基戊二酸(2.81g,17.57mmol),并且然后搅拌48h。通过TLC监测反应。反应完成后,将反应混合物通过硅藻土床过滤并用二氯甲烷(100ml)洗涤,并且蒸发滤液,得到粗制的所需化合物,通过组合快速纯化对其进行纯化。将该化合物用6%乙酸乙酯/己烷洗脱并浓缩,得到呈灰白色固体状的中间体 79(C5ββDiMe-酸-2-TG)(2.0g,32%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.33(m, 1H),4.33(m,2H),4.18(m,2H),2.51(s,4H),2.35(t,4H),1.64(t,4H),1.29(m, 49H),1.19(s,6H),0.92(t,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ176.4(1C),173.3 (2C),171.0(1C),69.1(1C),62.1(2C),45.0(1C)44.7(1C),34.0(3C),32.6(1C), 31.9(3H),29.7-29.1(14C),27.7(3C),24.8(3C),22.7(3C),14.1(3C);HPLC (ELSD):10.07min,97.74%纯度;MASS(ESI,-ve)m/z:710(M-1)。

[0863] C12a'aMe-酸-2-TG(中间体81):



[0864]



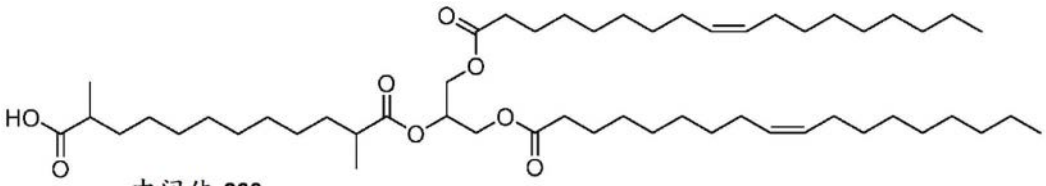
[0865] 方案25.中间体81的合成。

[0866] 在-78℃下,向二异丙胺(DIPA)(3.18g,81.08mmol)于无水THF(45mL) 中的溶液中添加n-BuLi(2.5M于己烷中)(32mL,81.08mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌30min,然后添加丙酸(1.5g,20.27mmol),并将反应混合物在-78℃下再搅拌30min。添加1,8-二溴辛烷(2.75g,10.13mmol),并且搅拌反应混合物并使其在3h内从-78℃升至室温。通过TLC监测反应的完成。从1.5g丙酸开始制备另外的相同批次,并在后处理前将这两个批次合并。将合并的反应混合物用水(100mL)稀释并且用1N HCl(25ml)酸化并用乙酸乙酯(3x 100ml)萃取,并且合并的有机层经Na_2SO_4干燥并蒸发,得到粗化合物。将标题化合物通过组合快速纯化,用10%乙酸乙酯/己烷作为流动相洗脱而纯化。蒸发后,获得呈灰白色固体状的中间体80(0.99g,9.5%)。^{1}H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ2.57-2.39(m,2H),1.71(m,2H),1.50-1.43(m,2H),1.40- 1.25(m,14H),1.22(d,J=7.2Hz 6H)。

[0867] 向化合物中间体2(2.7g,4.74mmol)于氯仿(50ml)中的溶液中添加DCC (1.95g,9.49mmol)和DMAP(0.28g,2.30mmol),然后将反应物在室温下搅拌30min。在室温下添加中间体80(2.44g,9.49mmol),并搅拌2h。通过 TLC监测反应直至完成,之后将反应混合物通过硅藻土过滤并用DCM(45 ml)洗涤,然后蒸发得到粗产物,通过组合快速纯化,用7%乙酸乙酯/己烷洗脱来将其纯化。蒸发后,得到呈灰白色固体状的中间体81(C12a'aMe-酸-2- TG)(1.7g,44.3%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ5.32(m,1H),4.33(m,2H), 4.19(m,2H),2.49(m,2H),2.34(m,4H),1.72-1.62(m,4H),1.49-1.40(m,4H). 1.38-1.29(m,59H),1.24-1.17(m,8H),0.92(m,6H);^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$) δ181.7(1C),176.0(1C),173.4(2C),68.7(2C),62.2(3C),39.6(2C),39.2 (1C),34.1(3C),33.7(1C),32.0(3C),29.7-29.2(17C),27.2(1C),24.9(3C),22.7 (3C),17.1(2C),16.9(1C),14.2(3C)。

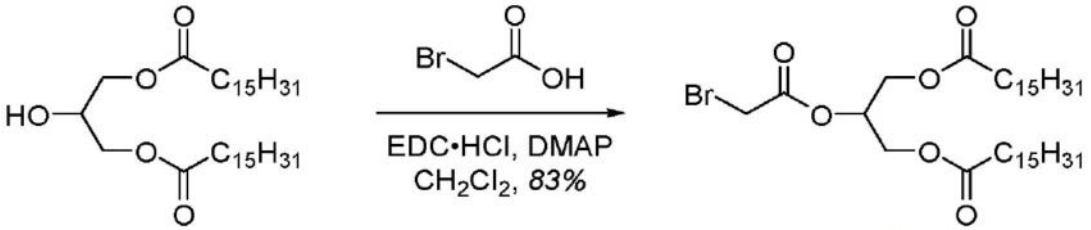
[0868] C12a'aMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体260):

[0869] 使用针对中间体81的合成所述的程序,由中间体80和中间体112制备化合物中间体260:

[0870] 

中间体 **260**。

[0871] 溴代甘油三酯中间体91：

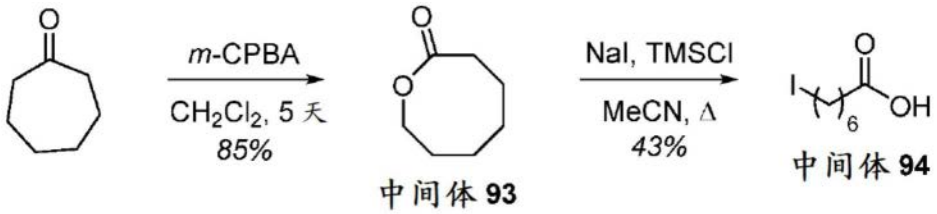
[0872] 

中间体 **2** 中间体 **91**

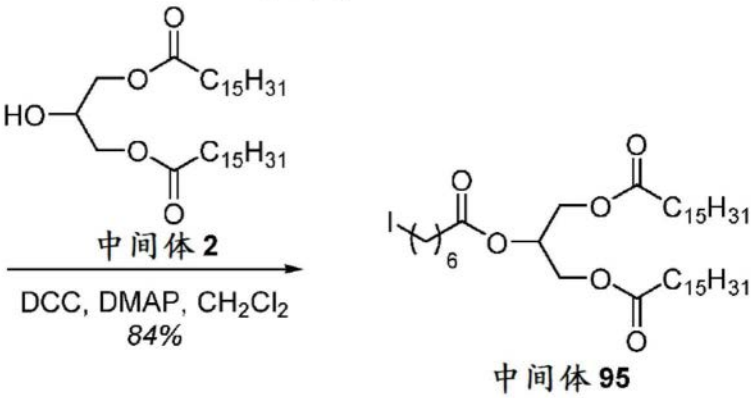
[0873] 方案26.中间体91的合成。

[0874] 将DMAP(10.7mg,0.0979mmol)和EDC·HCl(41.8mg,0.220mmol)添加到溴乙酸(24.4mg,0.176mmol)和中间体2(50.0mg,0.0879mmol)于 CH_2Cl_2(2mL)中的溶液中,并且将混合物在室温下搅拌22小时。将反应物用 CH_2Cl_2(5mL)稀释,添加硅胶并且减压去除溶剂。硅胶色谱法(4%乙酸乙酯/ 己烷)得到呈无色固体状的溴代甘油三酯中间体91(50.3mg,83%)。^{1}H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ5.31(m,1H),4.34(dd,J=12.1,4.0Hz,2H),4.17(dd,J=12.1,6.1Hz,2H),3.84(s,2H),2.32(t,J=7.6Hz,4H),1.66-1.56(m,4H),1.35 -1.20(m,48H),0.88(t,J=6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$) δ173.4 (2C;C),166.7(C),71.3(CH),61.9(2C;CH_2),34.1(2C;CH_2),32.1(2C;CH_2), 29.84(2C;CH_2),29.80(2C;CH_2),29.75(2C;CH_2),29.6(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(2C;CH_2),25.5(CH_2),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2), 14.3(2C;CH_2)。

[0875] 碘代甘油三酯中间体95：



中间体 **93** 中间体 **94**

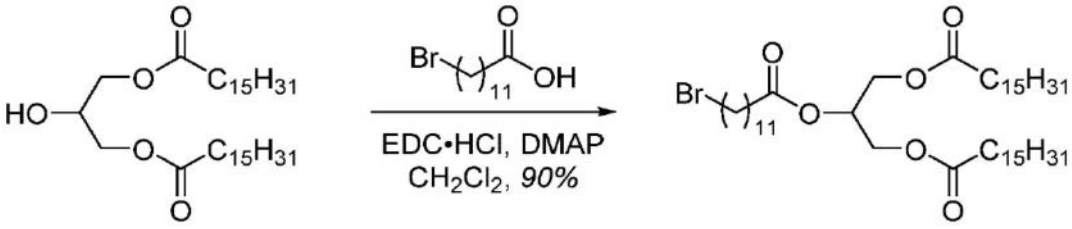
[0876] 

中间体 **95**

[0877] 方案27.中间体95的合成。

[0878] 中间体93是如上所示的由环庚酮制备的已知化合物(参见Kai,K.等人Tetrahedron 2008,64,6760-6769)。为了制备中间体94,将三甲基氯硅烷 (TMSCl,208μL,1.64mmol)添加到内酯中间体93(70.0mg,0.546mmol)和碘化钠(246mg,1.64mmol)于乙腈(1.5mL)中的悬浮液中,并将混合物加热回流16小时。将反应物冷却至室温,用乙酸乙酯和水(各10mL)稀释,并用乙酸乙酯(3x 15ml)萃取。将合并的有机萃取物用1M $Na_2S_2O_3$和盐水(各40 mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法(100%CH_2Cl_2至50%乙酸乙酯/己烷)得到呈黄色油状物的半纯酸中间体94(59.8mg,43%)。然而,由于m-CPBA杂质的存在,不能获得精确的产率和清晰的NMR谱,这些杂质被带入下一步。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.19(t,J=7.0Hz,2H), 2.37(t,J=7.4Hz,2H),1.88-1.80(m,2H),1.71-1.61(m,2H),1.46-1.33(m, 4H)。

[0879] 将DMAP(15.2mg,0.124mmol)和DCC(51.3mg,0.248mmol)依次添加到酸中间体94(35.0mg,0.137mmol)和1,3-甘油二酯中间体2(70.7mg, 0.124mmol)于CH_2Cl_2(4mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌17小时。将所得悬浮液用CH_2Cl_2稀释,冷却至0℃并通过硅藻土过滤,用另外的CH_2Cl_2洗涤。将有机相用1M HCl、饱和$NaHCO_3$溶液和盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法(3.5%至4.5%乙酸乙酯/己烷) 得到呈无色固体状的半纯的碘代甘油三酯中间体95(83.6mg,84%)。然而,由于m-CPBA杂质的存在,不能获得精确的产率和清晰的NMR谱,这些杂质被带入下一步。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.26(m,1H),4.30(dd,J=11.9, 4.4Hz,2H),4.14(dd,J=11.9,5.9Hz,2H),3.18(t,J=7.0Hz,2H),2.36-2.27 (m,6H),1.86-1.77(m,2H),1.68-1.52(m,6H),1.45-1.18(m,52H),0.88(t,J =6.9Hz,6H)。

[0880] 

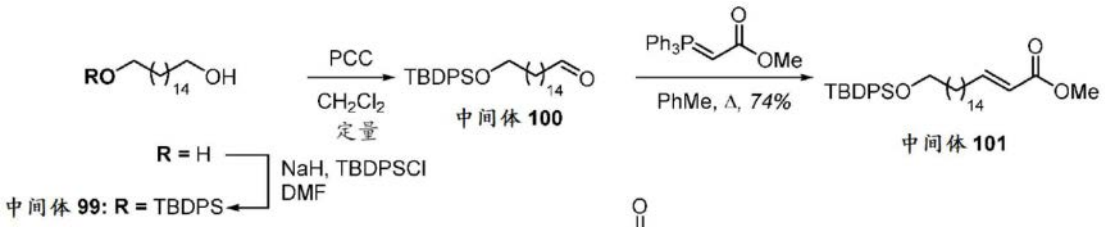
中间体 2 中间体 97

[0881] 方案28.中间体97的合成。

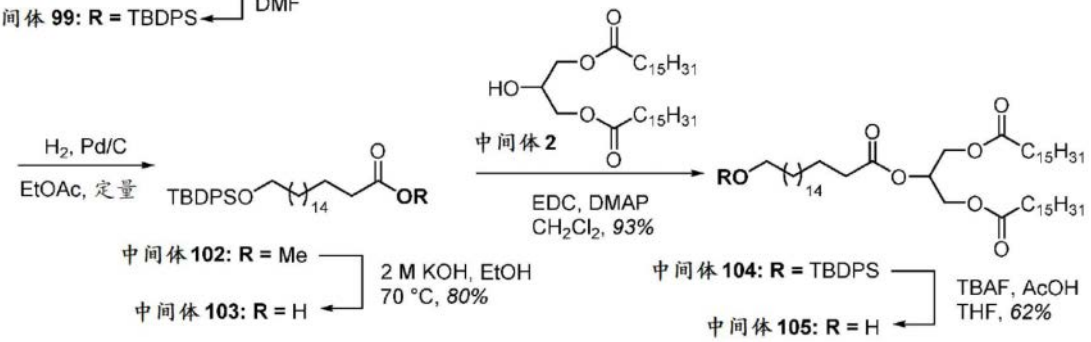
[0882] 将DMAP(17.2mg,0.141mmol)和EDC·HCl(67.4mg,0.352mmol)添加到1,3-甘油二酯中间体2(80.0mg,0.141mmol)和12-溴代十二烷酸(51.0 mg,0.183mmol)于CH_2Cl_2(2.5mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌 18小时。将反应物用CH_2Cl_2(10mL)稀释,添加硅胶并将混合物减压浓缩。通过硅胶色谱法(5%至10%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色固体状的溴代甘油三酯中间体97(105mg,90%)。^1H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.25(m,1H), 4.28(dd,J=11.9,4.3Hz,2H),4.13(dd,J=11.9,5.9Hz,2H),3.38(t,J=6.9Hz, 2H),2.30(t,J=7.5Hz,2H),2.29(t,J=7.5Hz,4H),1.88-1.79(m,2H),1.65- 1.55(m,6H),1.45-1.36(m,2H),1.34-1.18(m,60H),0.86(t,J=6.8Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.4(2C;C),172.9(C),69.0(CH),62.2(2C; CH_2),34.3(CH_2),34.2(2C;CH_2),34.0(CH_2),33.0(CH_2),32.1(2C;CH_2),29.82 (6C;CH_2),29.78(4C;CH_2),29.74(2C;CH_2),29.60(3C;CH_2),29.54(2C;CH_2), 29.48(2C;CH_2),29.39(2C;CH_2),29.38(CH_2),29.23(2C;CH_2),29.17(CH_2), 28.9

(CH_2),28.3(CH_2),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),14.2(2C;CH_3)。

[0883] 中间体105：



[0884]



[0885] 方案29.中间体105的合成。

[0886] 中间体99：

[0887] 在0℃下,向1,16-己二醇(200mg,0.774mmol)于DMF(2mL)中的悬浮液中添加NaH(34.1mg,60％w/w分散体于矿物油中,用干汽油洗涤两次，8.51mmol)于DMF(1mL)中的悬浮液,并将混合物在0℃下搅拌10分钟,并且然后在室温下搅拌30分钟。添加TBDPSCl(221μL,0.851mmol)并将混合物在室温下搅拌17小时。将反应物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水和盐水(各2×40mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法 (15％乙酸乙酯/己烷)得到呈无色固体状的TBDPS醚中间体99(124mg,32％)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ7.70-7.63(m,4H),7.45-7.34(m,6H),3.64(td, J＝6.5,3.6Hz,4H),1.61-1.46(m,4H),1.39-1.19(m,24H),1.04(s,9H)。

[0888] 中间体100：

[0889] 在0℃下,将氯铬酸吡啶鎓(PCC,106mg,0.491mmol)和硅藻土(100mg) 添加到含醇中间体99(122mg,0.246mmol)的CH_2Cl_2(6mL)中,并将混合物在0℃下搅拌10分钟,并且然后在室温下搅拌1.5小时。将反应物通过硅胶短垫过滤,用50％乙酸乙酯/己烷(80mL)洗脱,并且减压浓缩滤液,得到呈黄色油状物的粗醛中间体100(121mg,定量),其未经纯化即使用。

[0890] 中间体101：

[0891] 将内鎓盐2-(三苯基-λ^5-正膦亚基)乙酸甲酯(205mg,0.614mmol)添加到含粗醛中间体100(121mg,0.246mmol)的甲苯(6mL)中,并将混合物加热回流一小时。将反应物冷却至室温并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(4％乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈黄色油状物的α,β-不饱和甲酯中间体101 (100mg,74％,E/Z异构体的6:1混合物)。提供了主要异构体的NMR数据。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ7.74-7.66(m,4H),7.48-7.36(m,6H),7.01(dt, J＝15.6,7.0Hz,1H),5.85(dt,J＝15.6,1.5Hz,1H),3.74(s,3H),3.69(t,J＝6.5 Hz,2H),2.22(qd,J＝7.3,1.5Hz,2H),1.64-1.55(m,2H),1.47(dd,J＝13.9,6.9 Hz,2H),1.42-1.25(m,22H),1.09(s,9H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ167.3 (C),149.9(CH),135.7(4C;CH),134.3(2C;C),129.6(2C;CH),127.7(4C;CH), 120.9(CH),64.1(CH_2),51.4(CH_3),32.7(CH_2),32.3

(CH_2),29.79(2C;CH_2), 29.75(2C;CH_2),29.74(CH_2),29.66(CH_2),29.52(CH_2),29.50(CH_2),29.3(CH_2), 28.1(CH_2),27.0(3C;CH_2),25.9(CH_2),19.3(C)。

[0892] 中间体102:

[0893] 将在双颈烧瓶中的烯烃中间体101(99.0mg,0.180mmol)于乙酸乙酯(5 mL)中的溶液抽真空并用N_2气体各冲洗三次,然后添加钯/碳(10%w/w,28.7 mg,0.0270mmol),并且将所得悬浮液再次抽真空并用N_2冲洗三次。烧瓶装有H_2气球,抽真空并用H_2冲洗三次,并且将反应混合物在室温下在1标准大气压的H_2下搅拌一小时。将反应物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯(80mL) 洗涤并减压浓缩,得到呈无色油状物的饱和甲酯中间体102(99.4mg,定量),其未经纯化即使用。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ7.75-7.67(m,4H),7.47- 7.36(m,6H),3.69(t,J=6.5Hz,2H),3.68(s,3H),2.33(t,J=7.5Hz,2H),1.70 -1.54(m,4H),1.43-1.23(m,26H),1.09(s,9H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$) δ174.4(C),135.7(4C;CH),134.3(2C;C),129.6(2C;CH),127.7(4C;CH),64.1 (CH_2),51.5(CH_3),34.2(CH_2),32.7(CH_2),29.82(2C;CH_2),29.81(2C;CH_2), 29.78(CH_2),29.76(CH_2),29.75(CH_2),29.73(CH_2),29.6(CH_2),29.5(CH_2),29.4 (CH_2),29.3(CH_2),27.0(3C;CH_3),25.9(CH_2),25.1(CH_2),19.3(C)。

[0894] 中间体103:

[0895] 将氢氧化钾(2.0M,530μL,1.06mmol)的溶液添加到含酯中间体102(26.0mg.0.0854mmol)的乙醇(3mL)中,并将混合物在70℃下加热50分钟。通过添加1M HCl将反应物酸化至pH 3,并用乙酸乙酯(40mL)稀释。将有机相用水(2×30mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(15%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的酸中间体103(76.8mg,80%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ7.73-7.67(m,4H),7.44-7.37(m,6H),3.68(t,J=6.5Hz,2H),2.37(t,J=7.5Hz,2H),1.70-1.53 (m,4H),1.41-1.23(m,26H),1.07(s,9H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ180.4 (C),135.7(4C;CH),134.3(2C;C),129.6(2C;CH),127.7(4C;CH),64.2(CH_2), 34.2(CH_2),32.7(CH_2),29.83(4C;CH_2),29.81(CH_2),29.78(2C;CH_2),29.76 (CH_2),29.6(CH_2),29.5(CH_2),29.4(CH_2),29.2(CH_2),27.0(3C;CH_3),25.9(CH_2), 24.8(CH_2),19.4(C)。

[0896] 中间体104:

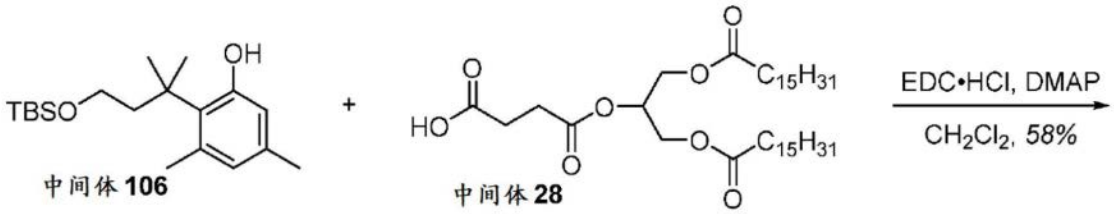
[0897] 将DMAP(10.2mg,0.0839mmol)、EDC·HCl(40.2mg,0.210mmol)和 1,3-甘油二酯中间体2(52.5mg,0.0923mmol)添加到酸中间体103(45.2mg, 0.0839mmol)于CH_2Cl_2(4mL)中的溶液中,并且将混合物在室温下搅拌22 小时。将反应物用CH_2Cl_2(10mL)稀释,添加硅胶并将混合物减压浓缩。通过硅胶色谱法(4%至6%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色固体状的甘油三酯中间体104(84.9mg,93%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ7.71-7.65(m,4H), 7.45-7.34(m,6H),5.28(m,1H),4.31(dd,J=11.9,4.3Hz,2H),4.16(dd,J= 11.9,6.0Hz,2H),3.66(t,J=6.5Hz,2H),2.325(t,J=7.5Hz,2H),2.319(t,J= 7.5Hz,4H),1.69-1.52(m,8H),1.42-1.20(m,74H),1.06(s,9H),0.89(t,J= 6.8Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.4(2C;C),173.0(C),135.7(4C; CH),134.3(2C;C),129.6(2C;CH),127.7(4C;CH),69.0(CH),64.1(CH_2),62.2 (2C;CH_2),34.3(CH_2),34.2(2C;CH_2),32.7(CH_2),32.1(2C;CH_2),29.86(2C;CH_2),29.84(9C;CH_2),29.80(5C;CH_2),29.77(2C;CH_2),29.76(2C;CH_2),29.65 (CH_2),29.61(2C;CH_2),29.53(CH_2),29.50(2C;CH_2),29.44(CH_2),29.41(2C; CH_2),29.25(2C;CH_2),29.22(CH_2),27.0(3C;CH_3),25.9(CH_2),25.04(CH_2), 24.99(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),19.3(C),

14.2(2C;CH_3)。

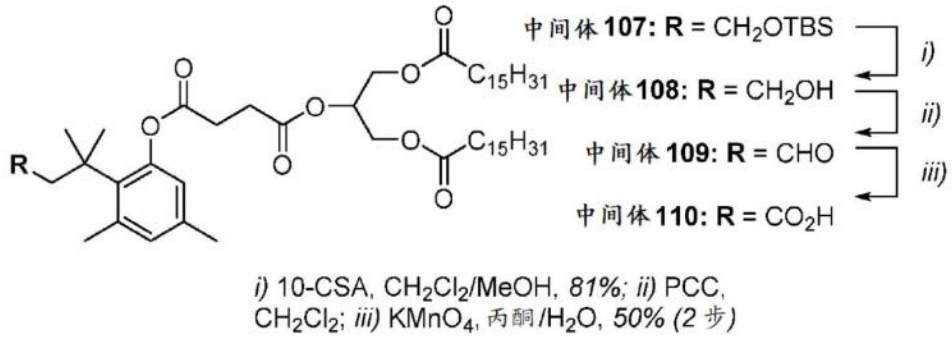
[0898] 中间体105:

[0899] 在0℃下,将四丁基氟化铵(TBAF,1.0M于THF中,154μL,0.154 mmol)和乙酸(8.8μL,0.154mmol)添加到TBDPS醚中间体104(84.0mg, 0.0771mmol)于THF(3mL)中的溶液中,并将混合物在0℃下搅拌15分钟,并且然后在室温下搅拌七小时。将反应物用乙酸乙酯(40mL)稀释,用水(30 mL)和盐水(2x30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(7.5%至20%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色固体状的醇中间体 105(40.5mg,62%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.26(m,1H),4.29(dd,J= 11.9,4.3Hz,2H),4.14(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),3.64(t,J=6.6Hz,2H),2.31(t, J=7.5Hz,2H),2.30(t,J=7.5Hz,4H),1.67-1.51(m,8H),1.44-1.17(m,74H), 0.88(t,J=6.8Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.5(2C;C),173.1(C), 69.0(CH),63.3(CH_2),62.3(2C;CH_2),34.4(CH_2),34.2(2C;CH_2),33.0(CH_2), 32.1(2C;CH_2),29.82(10C;CH_2),29.80(6C;CH_2),29.76(3C;CH_2),29.75(CH_2),29.65(CH_2),29.63(2C;CH_2),29.59(CH_2),29.51(2C;CH_2),29.45(CH_2),29.42 (2C;CH_2),29.27(2C;CH_2),29.23(CH_2),25.9(CH_2),25.1(CH_2),25.0(2C;CH_2), 22.8(2C;CH_2),14.3(2C;CH_3)。

[0900] 中间体110(TML(CO_2H)-C4-2-TG):



[0901]



[0902] 方案30.中间体110的合成。

[0903] 中间体106:根据以下制备:Amsberry,K.L.等人Pharm Res.1991,8,455- 461。

[0904] 将DMAP(18.3mg,0.149mmol)和EDC·HCl(71.6mg,0.374mmol)添加到中间体28(100mg,0.149mmol)和苯酚中间体106(53.0mg,0.164mmol) 于CH_2Cl_2(4mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌19小时。将反应物用CH_2Cl_2(5mL)稀释,添加硅胶并将混合物减压浓缩。通过硅胶色谱法(3%至7.5%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的TML-TG中间体107(84.6 mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.80(d,J=2.0Hz,1H),6.55(d,J=1.9Hz,1H),5.29(m,1H),4.31(dd,J=11.9,4.4Hz,2H),4.16(dd,J=12.0,5.8 Hz,2H),3.51-3.44(m,2H),2.85(t,J=6.9Hz,2H),2.75(t,J=6.9Hz,2H), 2.51(s,3H),2.30(t,J=7.6Hz,4H),2.22(s,3H),2.06-1.99(m,2H),1.65-1.56 (m,4H),1.46(s,6H),1.37-1.20(m,48H),

0.88(t,J＝6.9Hz,6H),0.84(s,9H), -0.03(s,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.4(2C;C),171.5(C),171.3(C), 149.7(C),138.5(C),136.1(C),134.1(C),132.5(CH),123.1(CH),69.8(CH), 62.0(2C;CH_2),60.9(CH_2),46.1(CH_2),39.2(C),34.1(2C;CH_2),32.1(2C;CH_2),31.9(2C;CH_3),29.9(CH_2),29.83(6C;CH_2),29.79(4C;CH_2),29.75(2C;CH_2), 29.6(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.2(2C;CH_2),29.0(CH_2),26.1 (3C;CH_3),25.4(CH_3),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),20.3(CH_3),18.3(C),14.3 (2C;CH_3),-5.21(2C;CH_3)。ESI-HRMS:$C_{58}H_{105}O_9Si$[M+H$^+$]的计算值为 973.7522;实测值为973.7515。

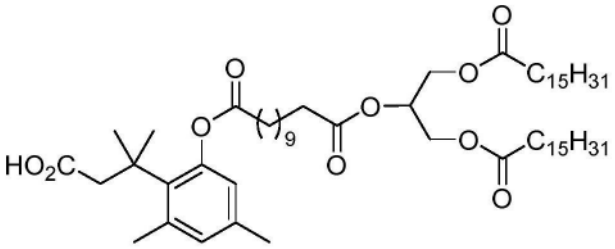
[0905] 将10-樟脑磺酸(3.0mg,12.9μmol)添加到TBS醚中间体107(83.7mg, 86.0μmol)的CH_2Cl_2(1mL)和MeOH(1mL)中,并将混合物在室温下搅拌一小时。将反应物用CH_2Cl_2(20mL)稀释,并且将有机相用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水(各20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(15%至25%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的醇中间体108 (59.9mg,81%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.81(d,J＝2.0Hz,1H),6.56(d, J＝1.4Hz,1H),5.28(m,1H),4.30(dd,J＝12.0,4.4Hz,2H),4.17(dd,J＝12.0, 5.8Hz,2H),3.51(t,J＝6.8Hz,2H),2.88(t,J＝6.6Hz,2H),2.75(t,J＝6.6Hz, 2H),2.52(s,3H),2.29(t,J＝7.6Hz,4H),2.22(s,3H),2.05(t,J＝7.4Hz,2H), 1.65-1.57(m,4H),1.50(s,6H),1.37-1.20(m,48H),0.88(t,J＝6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.5(2C;C),171.71(C),171.70(C),149.8(C), 138.5(C),136.3(C),133.9(C),132.6(CH),123.2(CH),69.8(CH),62.0(2C; CH_2),60.5(CH_2),45.9(CH_2),39.2(C),34.1(2C;CH_2),32.1(2C;CH_3),32.0(2C;CH_2),29.84(CH_2),29.80(6C;CH_2),29.77(4C;CH_2),29.72(2C;CH_2),29.6(2C; CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.2(2C;CH_2),28.9(CH_2),25.5(CH_3), 24.9(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),20.3(CH_3),14.2(2C;CH_3)。ESI-HRMS:$C_{52}H_{90}NaO_9$[M+Na$^+$]的计算值为881.6477;实测值为881.6489。

[0906] 在0℃下,将氯铬酸吡啶鎓(PCC,30.1mg,0.139mmol)添加到醇中间体108(59.9mg,0.0697mmol)和硅藻土(30mg)于CH_2Cl_2(3mL)中的悬浮液中,并将混合物在室温下搅拌两小时。将反应物通过硅胶短垫过滤,用50%乙酸乙酯/己烷(50mL)洗脱,并且减压浓缩滤液,得到呈黄色油状物的粗醛中间体109(59.8mg,定量),其未经纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 9.54(t,J＝2.6Hz,1H),6.84(d,J＝2.0Hz,1H),6.60(d,J＝1.4Hz,1H),5.28(m,1H),4.30(dd,J＝12.0,4.3Hz,2H),4.16(dd,J＝12.0,5.8Hz,2H),2.86(t,J＝ 6.7Hz,2H),2.83(d,J＝2.6Hz,2H),2.75(t,J＝6.3Hz,2H),2.53(s,3H),2.30 (t,J＝7.6Hz,4H),2.23(s,3H),1.64-1.58(m,4H),1.56(s,3H),1.55(s,3H), 1.32-1.22(m,48H),0.88(t,J＝6.9Hz,6H)。

[0907] 将含高锰酸钾(12.2mg,76.7μmol)的1:1丙酮/水(总共1.6mL)添加到含醛中间体109(59.8mg,69.7μmol)的丙酮(1.6mL)中,并将混合物在室温下搅拌17小时。将反应物用水(10mL)稀释,用1M HCl酸化至pH 2,并且用 CH_2Cl_2(3×15mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(40mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(10%至25%乙酸乙酯 /己烷)纯化,得到呈无色固体状的酸中间体110(30.4mg,50%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.81(d,J＝1.6Hz,1H),6.58(d,J＝1.4Hz,1H),5.28(m,1H), 4.30(dd,J＝11.9,4.4Hz,2H),4.16(dd,J＝12.0,5.8Hz,2H),2.88(t,J＝6.6Hz, 2H),2.84(s,2H),2.75(t,J＝6.6Hz,2H),2.53(s,3H),2.29(t,J＝7.6Hz,4H), 2.22(s,3H),1.64-1.58(m,J＝

9.3Hz,4H),1.57(s,6H),1.34-1.20(m,48H), 0.88(t,J=6.8Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ176.1(C),173.6(2C;C), 171.6(C),171.4(C),149.5(C),138.2(C),136.5(C),133.4(C),132.7(CH),123.0 (CH),69.8(CH),62.0(2C;CH_2),47.6(CH_2),38.8(C),34.1(2C;CH_2),32.1(2C; CH_2),31.5(2C;CH_3),29.9(CH_2),29.84(6C;CH_2),29.80(4C;CH_2),29.76(2C;CH_2),29.6(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.2(2C;CH_2),29.0(CH_2), 25.4(CH_3),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),20.4(CH_3),14.3(2C;CH_3)。ESI- HRMS:$C_{52}H_{88}NaO_{10}$[M+Na^+]的计算值为895.6270;实测值为895.6266。

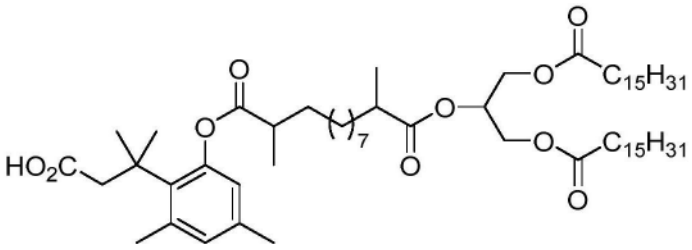
[0908] 使用类似的方法,通过与中间体37的EDC偶联,以84%的产率制备中间体119:

[0909] 

中间体119

[0910] ^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ6.80(d,J=1.9Hz,1H),6.55(d,J=1.7Hz, 1H),5.26(m,1H),4.29(dd,J=11.9,4.4Hz,2H),4.14(dd,J=11.9,5.9Hz,2H), 2.83(s,2H),2.55(t,J=7.5Hz,2H),2.53(s,3H),2.32(t,J=7.5Hz,2H),2.31(t, J=7.5Hz,4H),2.22(s,3H),1.78-1.69(m,2H),1.67-1.54(m,6H),1.57(s, 6H),1.45-1.20(m,60H),0.88(t,J=6.8Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$) δ176.3(C),173.5(2C;C),173.1(C),173.0(C),149.7(C),138.2(C),136.4(C), 133.5(C),132.5(CH),123.2(CH),69.0(CH),62.2(2C;CH_2),47.4(CH_2),38.9 (C),35.2(CH_2),34.3(CH_2),34.2(2C;CH_2),32.1(2C;CH_2),31.4(2C;CH_3),29.84(6C;CH_2),29.80(4C;CH_2),29.76(2C;CH_2),29.62(2C;CH_2),29.53(2C;CH_2), 29.50(2C;CH_2),29.41(2C;CH_2),29.38(2C;CH_2),29.30(CH_2),29.26(2C;CH_2), 29.19(CH_2),25.4(CH_3),25.0(3C;CH_2),24.8(CH_2),22.8(2C;CH_2),20.4(CH_3), 14.3(2C;CH_3)。

[0911] 中间体122也使用类似的方法制备:

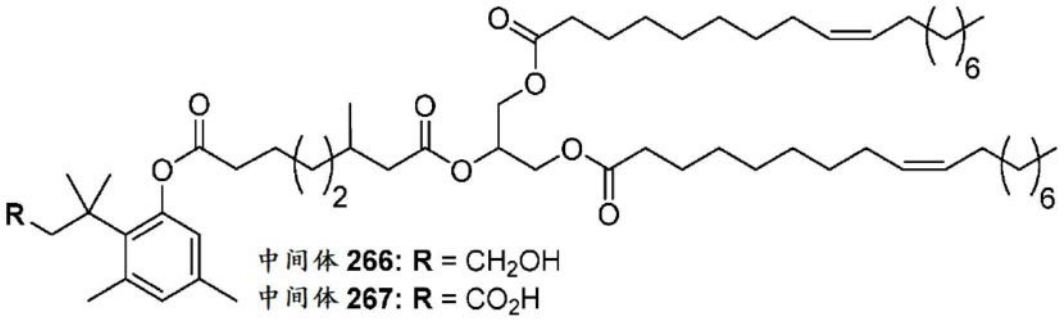
[0912] 

中间体122

[0913] ^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ6.79(d,J=1.9Hz,1H),6.51(d,J=1.8Hz, 1H),5.26(m,1H),4.292/4.284(各dd,J=11.8,4.2Hz,2H),4.14(dd,J=11.9, 6.1Hz,2H),2.84(s,2H),2.67(m,1H),2.53(s,3H),2.44(m,1H),2.30(t,J=7.6 Hz,4H),2.22(s,3H),1.84(m,1H),1.69-1.45(m,7H),1.573(s,3H),1.567(s, 3H),1.45-1.19(m,63H),1.14(d,J=7.0Hz,3H),0.88(t,J=6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ176.1(2C;C),175.9(C),173.5(2C;C),150.1(C), 138.2(C),136.4(C),133.6(C),132.5(CH),123.0(CH),68.9(CH),62.30/

62.27 (2C;CH_2),47.3(CH_2),40.2(CH),39.7(CH),39.0(C),34.2(2C;CH_2),33.8(CH_2),33.6(CH_2),32.1(2C;CH_2),31.5(CH_3),29.84(2C;CH_2),29.80(2C;CH_2),29.76 (2C;CH_2),29.65(2C;CH_2),29.61(2C;CH_2),29.59(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2), 29.4(2C;CH_2),29.28/29.27(2C;CH_2),27.34(CH_2),27.28(CH_2),25.5(CH_3), 25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),20.4(CH_3),17.2(CH_3),16.9(CH_3),14.3(2C; CH_3)。

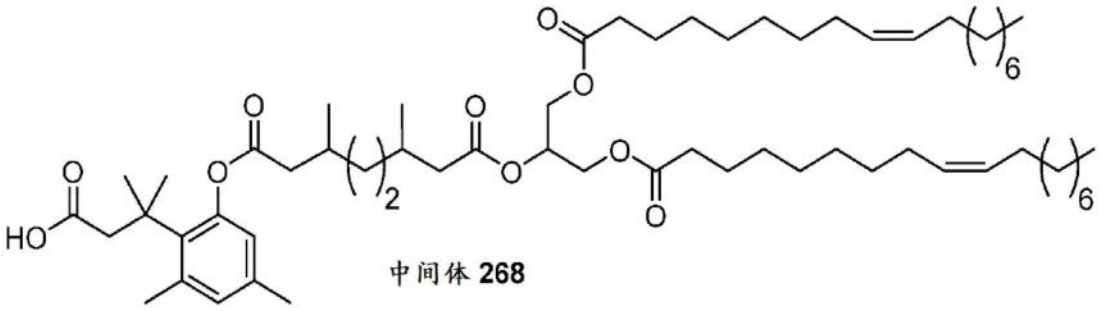
[0914] TML-C8βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体267)：

[0915] 

[0916] 使用与针对醇中间体108的合成所述类似的方法,由中间体106和中间体178制备化合物中间体266。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.81(s,1H),6.53 (s,1H),5.31(m,4H),5.20(s,1H),4.29(d,J＝14.0Hz,2H),4.14(dd,J＝11.6, 6.4Hz,2H),3.18(s,2H),2.47(s,4H),2.33(m,5H),2.16(m,2H),1.98(d,J＝5.2 Hz,4H),1.91(t,J＝15.6Hz 2H),1.59-1.38(m,12H),1.23(s,54H),0.89(m, 8H)。

[0917] 中间体266氧化成中间体267是使用琼斯试剂根据制备中间体178所述的程序进行的。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.85(s,1H),6.59(s,1H),5.38(m, 5H),4.35(d,J＝11.6Hz,3H)4.20(dd,J＝11.6Hz,J＝5.9Hz,2H),2.86(s,1H), 2.63(t,J＝19.3Hz,5H),2.41(m,5H),2.26(s,3H),2.21(m,2H),2.05(d,J＝5.2 Hz,8H),1.80(t,J＝14.4Hz,2H),1.62(s,5H),1.45(s,4H),1.33(m,46H),0.99 (d,J＝6.4Hz,3H),0.91(t,J＝12.8Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ 176.33(1C),173.38(2C),172.64(1C),172.30(1C),149.45(1C),138.05(1C), 136.29(1C),133.36(1C),132.45(1C),130.03(2C),129.73(2C),123.02(1C),69.00(1C),62.15(2C),47.36(1C),41.57(1C),38.68(1C),36.24(1C),34.91(1C), 34.03(2C),31.93(2C),31.28(2C),30.13(1C),29.78-29.13(18C),27.23(2C), 26.45(1C),25.34(1C),24.84(2C),24.71(1C),22.71(2C),20.28(1C),19.48(1C), 14.16(2C);MS(ESI,+ve)m/z:1013.15(M+18)。

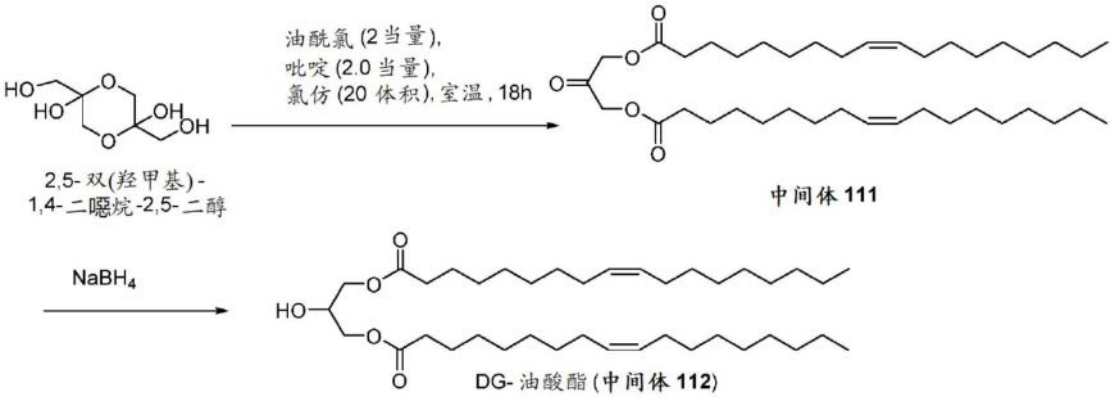
[0918] TML-C8β'βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体268)：

[0919] 

[0920] 使用与合成中间体267所述类似的方法,由中间体106和中间体176制备化合物中间体268。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.85(s,1H),6.59(s,1H), 5.33(m,5H),4.34(d,J＝

11.6Hz,2H)4.20(dd,J＝11.6Hz,J＝6.0Hz,2H),2.90 (s,2H),2.64(t,J＝19.3Hz,4H),2.49-2.32(m,8H),2.26(s,3H),2.22(m,2H), 2.16-2.05(m,10H),1.76(t,J＝14.4Hz,2H),1.64-1.55(m,3H),1.51-1.30(m, 47H),1.17(d,J＝6.0Hz,3H),1.077(d,J＝6.4Hz,3H),0.917(d,J＝6.4Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ175.65(1C),173.41(2C),172.41(1C),172.30 (1C),149.45(1C),138.10(1C),136.28(1C),133.40(1C),133.36(1C),132.45(1C), 130.26(2C),129.74(2C),122.99(1C),68.96(1C),62.15(2C),47.36(1C),41.57(1C),38.68(1C),36.24(1C),34.91(1C),34.03(2C),31.93(2C),31.28(2C),30.19 (1C),29.80-29.12(17C),27.23(2C),26.45(1C),25.34(1C),24.84(2C),22.72 (1C),20.30(2C),19.97(1C),19.48(2C),14.16(2C);MS(ESI,+ve)m/z:1027.18 (M+18)。

[0921] 中间体1121,3-二油酰基甘油(1,3-DG-油酸酯):

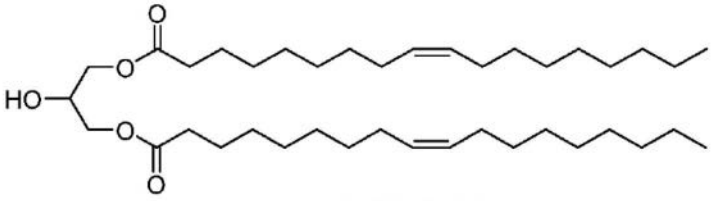
[0922] 

[0923] 方案31.中间体112的合成。

[0924] 向2,5-双(羟甲基)-1,4-二烷-2,5-二醇(5g,27.7mol)于氯仿(20体积)中的溶液中添加吡啶(5.5mL,69.4mol),然后添加油酰氯(11mL,54.9mol),并将混合物在室温下搅拌1h。蒸发溶剂,并且将反应混合物溶解于乙酸乙酯 (30体积)中,并用1N HCl(10体积)洗涤。干燥有机层,并真空蒸发溶剂。用冷甲醇(20体积)重结晶粗物质。将所得固体进一步用冷甲醇洗涤并干燥,得到呈白色固体状的酮中间体111(11g,62%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.36(t,J＝11.6Hz,4H),4.78(s,4H),2.47(m,4H),2.38(m,8H),1.71(m,2H), 1.34-1.30(m,42H),0.93(m,6H)。

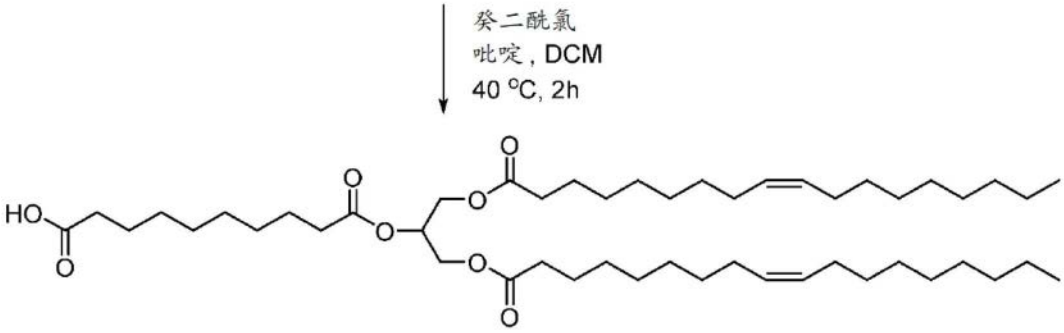
[0925] 在0℃下,将硼氢化钠($NaBH_4$,307mg,8.09mmol)添加到中间体111 (5g,8.09mmol)于THF(20体积)中的溶液中,并且然后将反应混合物在室温下搅拌15分钟。通过TLC监测反应,并且完成后,通过硅藻土床过滤反应混合物以去除过量的硼氢化钠,并且将硅藻土床用乙酸乙酯(30体积)洗涤,将有机层用1N乙酸溶液(10体积)洗涤。将溶剂经Na_2SO_4干燥,并真空去除溶剂。将粗物质进行柱纯化。将产物用5%-10%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到呈粘性液体状的1,3-DG-油酸酯(中间体112)(2g,39%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ5.39(m,4H),4.20(m,5H),2.44(d,1H),2.36(m,4H),2.01(m,8H), 2.47-2.25(m,12H),2.17(m,1H),2.02(ddd,J＝13.4,4.9,3.3Hz,1H),1.85(m, 1H),1.77(m,1H),1.64(m,2H),1.57-1.26(m,42H),0.9(t,6H);^{13}C NMR(101 MHz,$CDCl_3$)δ173.9(2C,C＝O),130.1(2C),129.7(2C),68.4(C,CH),65.1(2C), 34.1(2C),31.9(2C),29.8-29.1(18C),27.3(2C),24.9(2C),22.7(2C),14.1(2C)。HPLC(ELSD):9.62min,99.27%纯度。MS(ESI,+ve)m/z:639.2(MH^++H_2O)。

[0926] 中间体113(C10-酸-TG-油酸酯):



1,3-DG-油酸酯(中间体**112**)

[0927]



C10-TG-二油酸酯(中间体**113**)

[0928] 方案32.中间体113的合成。

[0929] 将吡啶(0.19mL,2.41mmol)添加到DG-油酸酯中间体112(150mg,0.241 mmol)于DCM(20体积)中的悬浮液中。5min后,在室温下搅拌下逐滴添加癸二酰氯(289mg,1.2mmol)。使反应混合物在40℃下搅拌2h。通过TLC 监测反应,并且完成后,用DCM(20体积)稀释,用水(20体积)、碳酸氢钠水溶液(10体积)和盐水(10体积)洗涤。将获得的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压去除溶剂。将粗物质进行柱纯化。将产物用5%-10%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到呈粘性液体状的C10-酸-TG-油酸酯中间体113(60mg,30%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.43(m,4H),5.29(m,1H),4.35(d,2H),4.20(m, 2H),2.40(m,8H),2.05(m,8H),1.65(m,10H),1.33-1.18(m 46H),0.93(t,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ1.78(1C,C=O,173.3(2C,C=O),172.8(1C,C=O), 130.1(2C),129.8(2C),68.9(C,CH),62.1(2C),60.5(2C),34.2(4C),31.9(2C), 29.8-29.0(18C),27.3(4C),24.9(4C),22.7(2C),14.2(2C)。HPLC(ELSD):10.90min,99%纯度。MS(ESI,+ve)m/z:823.8(MH^++H_2O)。

[0930] 替代程序(较大规模):

[0931] 向中间体112(3.00g,4.80mmol)和癸二酸(1.94g,9.60mmol)于DCM (45ml)中的搅拌溶液中添加4-(二甲氨基)吡啶(DMAP,0.58g,4.80mmol),然后添加EDC·HCl(1.82g,9.60mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌 6h。通过TLC监测反应进程。反应完成后,减压浓缩反应混合物,得到粗粘性物质,通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)将其纯化。以15%乙酸乙酯和己烷作为流动相洗脱纯化合物。减压浓缩纯级分,得到呈粘性液体状的纯中间体113(2.95g,75.8%)。

[0932] 中间体115(1,3-DG-丁酸酯):

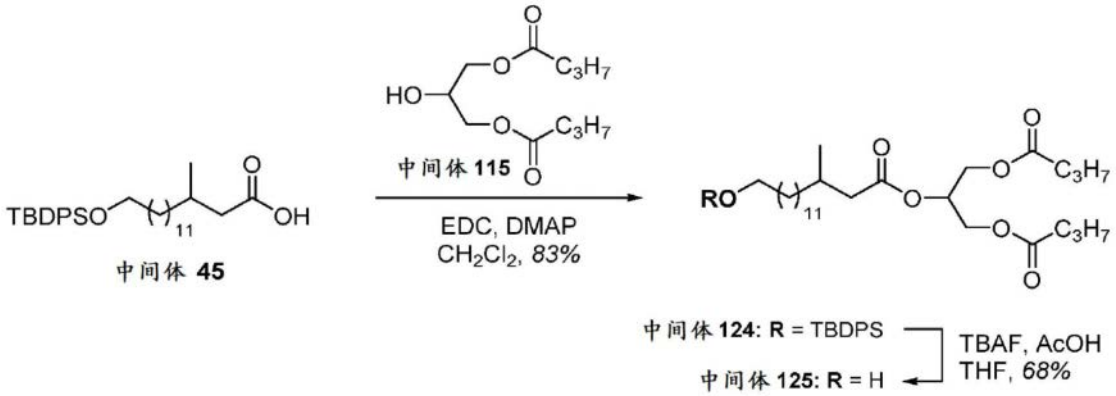
[0933] 

[0934] 方案33.中间体115的合成。

[0935] 向2,5-双(羟甲基)-1,4-二噁烷-2,5-二醇(2.0g,1.11mmol)于氯仿(40ml) 中的溶液中添加吡啶(2.2mL,2.77mmol),然后添加丁酰氯(2.3mL,2.22mol),然后在室温下搅拌16h。完成后,将溶剂蒸发并再溶解于乙酸乙酯(60ml)中并用1N HCl(20ml)洗涤。将合并的有机层干燥并真空蒸发。将粗物质通过柱纯化。将产物用5%-10%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到呈粘性液体状的中间体 114(1.4g,54%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.8(s,4H),2.45(t,4H),1.79- 1.69(m,4H),1.04-0.98(t,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ198.2(1C=O), 172.2(2C=O),66.1(2C),35.9(2C),18.3(2C),14.1(2C)。HPLC(ELSD):1.73 min,99.8%纯度。

[0936] 在0℃下,将硼氢化钠($NaBH_4$,230mg,6.10mmol)添加到中间体114 (1.3g,6.1mmol)于THF(26ml)中的溶液中,并且然后将反应混合物在室温下搅拌15分钟。用TLC监测反应,并且完成后,将反应混合物通过硅藻土床过滤以去除过量的硼氢化钠,将硅藻土床用乙酸乙酯(40ml)洗涤,并且将合并的有机层用1N乙酸溶液(13ml)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,并真空去除溶剂。将粗物质通过柱纯化。将产物用5%-10%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到呈粘性液体状的中间体115(1.0g,70.6%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.25- 4.13(m,5H),2.4(s,1H),2.38(t,4H),1.75-1.66(m,4H),1.01-0.98(t,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.8(2C=O),68.3(1C),65.0(2C),35.9(2C),18.4 (2C),13.6(2C)。HPLC(ELSD):1.8min,100%纯度。MS(ESI,+ve)m/z:255.37 (M^++23)。

[0937] 中间体125:

[0938] 

[0939] 方案34.中间体125的合成。

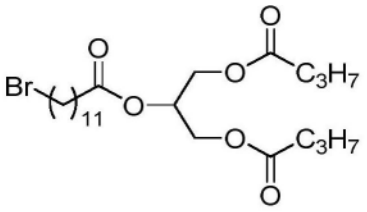
[0940] 中间体45如上所述制备,并类似于上述方法使用EDC和DMAP与中间体115偶联,以提供中间体124。中间体124:^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$) δ7.70-7.64(m,4H),7.42-7.35(m,6H),5.29(m,1H),4.307/4.305(每个dd,J =11.9,4.2Hz,2H),4.159/4.157(每个dd,J=11.9,6.0Hz,2H),3.66(t,J=6.5 Hz,2H),2.34(dd,J=14.7,5.9Hz,1H),2.30(t,J=7.4Hz,4H),2.13(dd,J= 14.7,8.3Hz,1H),1.95(m,1H),1.70-1.50(m,6H),1.37-1.17(m,20H),1.05

(s,9H),0.95(t,J=7.5Hz,6H)。0.94(d,J=6.4Hz,3H);^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$)δ173.2(2C;C),172.5(C),135.7(4C;CH),134.3(2C;C),129.6(2C;CH), 127.7(4C;CH),68.9(CH),64.1(CH_2),62.3(2C;CH_2),41.8(CH_2),36.8(CH_2), 36.0(2C;CH_2),32.7(CH_2),30.5(CH),29.9(CH_2),29.80(3C;CH_2),29.76(CH_2), 29.75(CH_2),29.5(CH_2),27.1(CH_2),27.0(3C;CH_3),25.9(CH_2),19.7(CH_3),19.3 (C)18.5(2C;CH_2),13.7(2C;CH_3)。

[0941] 中间体125:

[0942] 在0℃下,将四丁基氟化铵(TBAF,1.0M于THF中,243μL,0.243 mmol)和AcOH(13.9L,0.243mmol)逐滴添加到含TBDPS醚中间体124(58.7 mg,0.0809mmol)的THF(4mL)中,并将混合物在室温下搅拌19小时。将反应物用水(10mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×15mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水(各30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(6%至20%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的醇中间体125(26.7mg,68%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ 5.28(m,1H),4.298/4.295(各dd,J=11.9,4.3Hz,2H),4.153/4.151(各自dd,J =11.9,6.0Hz,2H),3.64(t,J=6.6Hz,2H),2.33(dd,J=14.7,5.9Hz,1H),2.30 (t,J=8.4,6.5Hz,4H),2.12(dd,J=14.7,8.3Hz,1H),1.93(m,1H),1.70-1.46 (m,8H),1.38-1.16(m,18H),0.95(t,J=7.4Hz,6H),0.93(d,J=6.7Hz,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.3(2C;C),172.5(C),69.0(CH),63.2(CH_2), 62.3(2C;CH_2),41.9(CH_2),36.8(CH_2),36.1(2C;CH_2),33.0(CH_2),30.5(CH), 29.9(CH_2),29.78(CH_2),29.76(2C;CH_2),29.74(CH_2),29.71(CH_2),29.6(CH_2), 27.1(CH_2),25.9(CH_2),19.7(CH_3),18.5(2C;CH_2),13.8(2C;CH_3)。

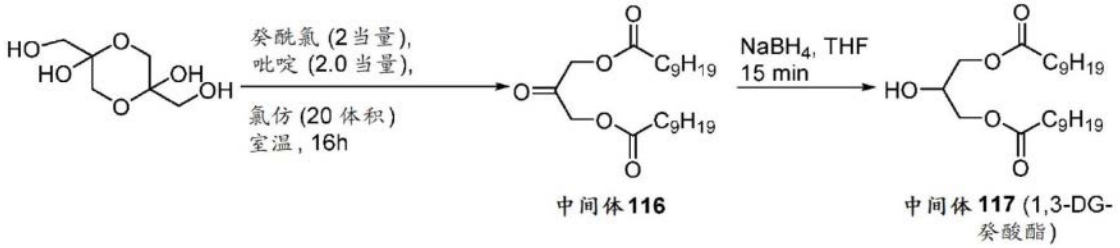
[0943] 中间体126:

[0944] 

中间体126

[0945] 使用与上述所示类似的方法制备。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.23(m, 1H),4.26(dd,J=11.9,4.3Hz,2H),4.11(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),3.36(t,J= 6.9Hz,2H),2.28(t,J=7.4Hz,2H),2.26(t,J=7.4Hz,4H),1.84-1.75(m,2H), 1.66-1.52(m,6H),1.42-1.33(m,2H),1.31-1.19(m,12H),0.90(t,J=7.4Hz, 6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.1(2C;C),172.9(C),68.9(CH),62.1(2C; CH_2),35.9(2C;CH_2),34.2(CH_2),34.0(CH_2),32.9(CH_2),29.5(CH_2),29.43(CH_2), 29.42(CH_2),29.3(CH_2),29.1(CH_2),28.8(CH_2),28.2(CH_2),24.9(CH_2),18.4(2C; CH_2),13.7(2C;CH_3);ESI-HRMS:$C_{23}H_{41}{}^{79}BrNaO_6$[M+$Na^+$]计算值为515.1979;实测值为515.1995。

[0946] 中间体1171,3-双癸酰基甘油(1,3-DG-癸酸酯):

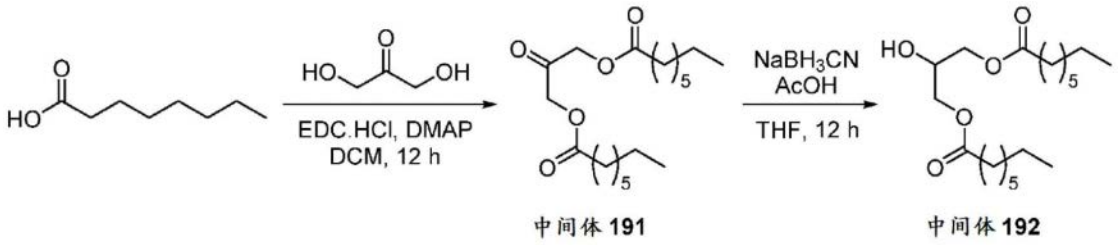
[0947] 

[0948] 方案35.中间体117的合成。

[0949] 向2,5-双(羟甲基)-1,4-二噁烷-2,5-二醇(0.2g,1.11mmol)于氯仿(4.0ml) 中的溶液中添加吡啶(0.22mL,2.77mmol),然后添加癸酰氯(0.45mL,2.22 mmol),并在室温下搅拌16h。将溶剂蒸发并再溶解于乙酸乙酯(6ml)中并用 1N HCl(2ml)洗涤。干燥有机层,并真空蒸发溶剂。将粗物质通过柱纯化。将产物用5%-10%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到呈粘性液体状的中间体116(0.09 g,20.36%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.8(m,4H),2.46(m,4H),1.73-1.66 (m,4H),1.30(m,24H),0.91(t,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ198.2(1C=O),172.0(2C=O),66.1(2C),33.7(2C),31.8(2C),29.3(2C),29.2(2C),29.0(2C), 24.8(2C),22.6(2C),14.12(2C)。HPLC(ELSD):2.88min,100%纯度。

[0950] 在0℃下,将硼氢化钠($NaBH_4$,7mg,0.2mmol)添加到中间体116(80 mg,0.2mmol)于THF(2ml)中的溶液中,并且然后将反应混合物在室温下搅拌15分钟。通过TLC监测反应,并且完成后,通过硅藻土床过滤反应混合物以去除过量的硼氢化钠,并且将硅藻土床用乙酸乙酯(3ml)洗涤。用1M 乙酸(1ml)洗涤有机层。将溶剂经Na_2SO_4干燥,并真空去除溶剂。将粗物质通过柱纯化。将产物用5%-10%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到呈粘性液体状的中间体117(70mg,100%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.2-4.1(m,5H),2.51 (s,1H),2.38(t,4H),1.68-1.64(m,4H),1.32-1.29(m,22H),0.91(t,6H);^{13}C NMR (101MHz,$CDCl_3$)δ173.0(2C=O),68.3(1C),65.0(2C),34.1(2C),31.8(2C), 29.7(2C),29.4(2C),29.3(2C),29.1(2C),24.9(2C),22.7(2C),14.1(2C)。HPLC (ELSD):10.70min,97.6%纯度。

[0951] 中间体1921,3-双辛酰基甘油(1,3-DG-辛酸酯):

[0952] 

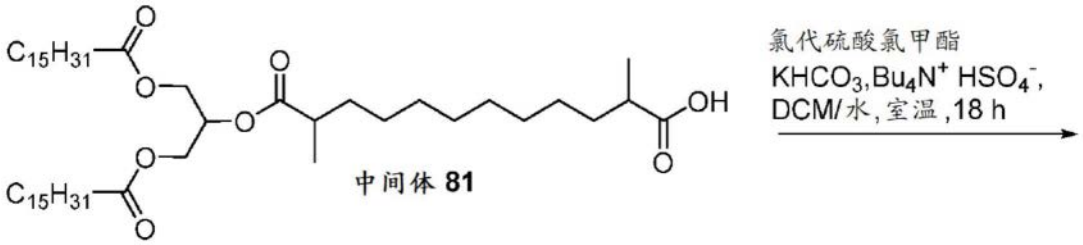
[0953] 方案35-A.中间体192的合成。

[0954] 在室温下,向辛酸(60g,416mmol)和1,3-二羟基丙-2-酮(37.5g,416mmol) 于DCM(500mL)中的溶液中添加EDC.HCl(199.68g,1.04mol),然后添加 DMAP(50.90g,0.416mmol)。使反应混合物在室温下搅拌12小时。将反应混合物用DCM(200mL)稀释,并用水(200mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,并真空去除溶剂。通过柱色谱法使用100-200目硅胶来纯化所得物质。将所需化合物以10%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到呈白色固体状的中间体191 (44g,31%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.77(m,4H),2.44(t,4H),1.70-1.58 (m,4H),1.32-1.30(m,16H),0.89(t,6H)。

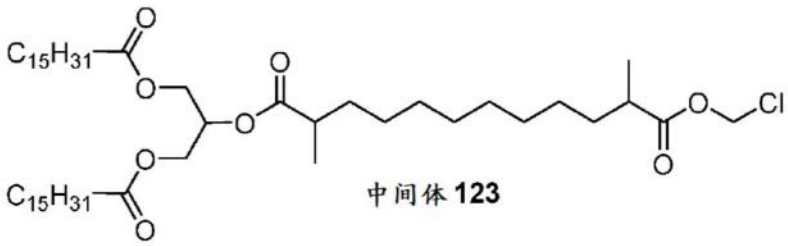
[0955] 在0℃下,向中间体191(44g,128mmol)于THF(500mL)中的溶液中逐滴添加乙酸

(9.2mL)，并且然后分批添加氰基硼氢化钠(9.7g，154mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌12h。将反应混合物用乙酸乙酯(500mL)稀释并用水(300mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥，并真空去除溶剂。通过柱色谱法使用100-200目硅胶来纯化所得物质。将所需化合物用9％乙酸乙酯/ 己烷洗脱，得到呈粘性液体状的中间体192(25g，56％)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ4.25-4.12(m,5H)，2.47(d,1H)，2.41-2.37(t,4H)，1.69-1.604(m,4H)， 1.49-1.32(m,16H)，1.00-0.90(t,6H)；^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$) δ173.97(2C)， 68.38(1C)，65.05(2C)，34.12(2C)，31.66(2C)，29.09(2C)，28.92(2C)，24.90(2C)， 22.61(2C)，14.08(2C)。HPLC(ELSD):12.48min,100％纯度;MS(ESI,+ve) m/z:362(MH^++18)。

[0956] 中间体123：



[0957]

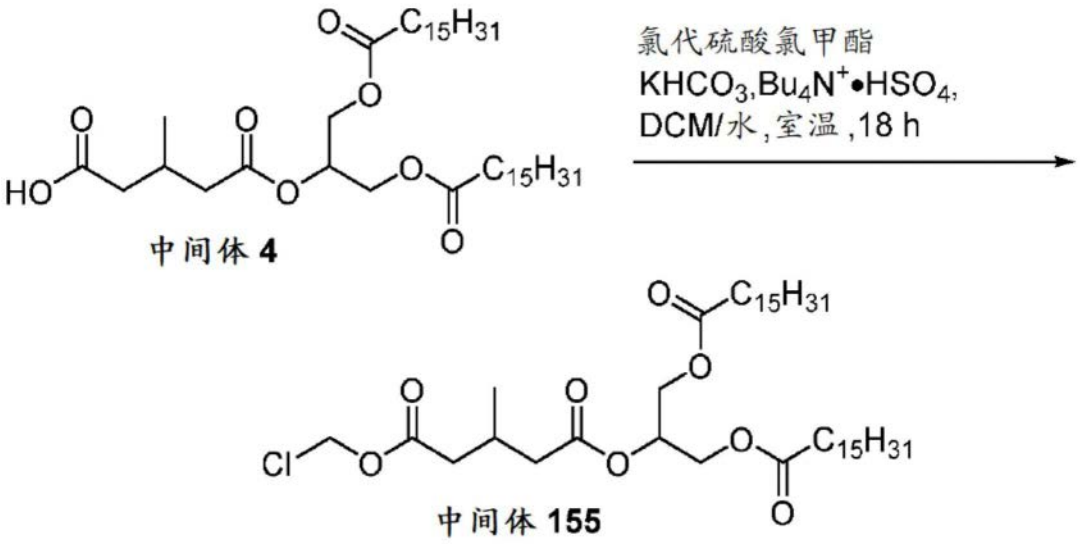


[0958] 方案36.中间体123的合成。

[0959] 在室温下，将含四正丁基硫酸氢铵(0.034g，0.098mmol)和碳酸氢钾(0.198 g，1.977mmol)的蒸馏水(10ml)添加到中间体81(0.4g，0.494mmol)和四正丁基硫酸氢铵(0.034g，0.098mmol)于二氯甲烷(10ml)中的搅拌溶液中并搅拌0.5h。然后在室温下逐滴添加氯代硫酸氯甲酯(0.062ml，0.618mmol)，并在室温下剧烈搅拌18h。通过TLC监测反应，并且反应完成后，用DCM(25 ml)稀释反应混合物。分离有机相，并且用DCM(2x 50ml)萃取水相。将合并的有机层用水(50ml)、盐水(50mL)洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩，得到粗物质。将粗物质通过柱色谱法在100-200目二氧化硅上纯化；以20％乙酸乙酯/己烷作为流动相洗脱化合物；用$KMnO_4$溶液进行可视化。得到呈粘性液体状的中间体123(0.250g，59％)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ5.75 (m,2H)，5.32-5.30(m,1H)，4.33(dd,J＝11.9,4.3Hz,2H)，4.18(dd,J＝11.9,6.0 Hz,2H)，2.56-2.45(m,2H)，2.36-2.32(t,J＝7.2Hz,4H)，1.66-1.62(m,4H)，1.48- 1.40(m,8H)，1.29(m,56H)，1.19(dd,J＝11.2,7.0Hz,6H)，0.92(t,J＝6.7Hz, 6H)。

[0960] 使用类似的方法，制备中间体155：

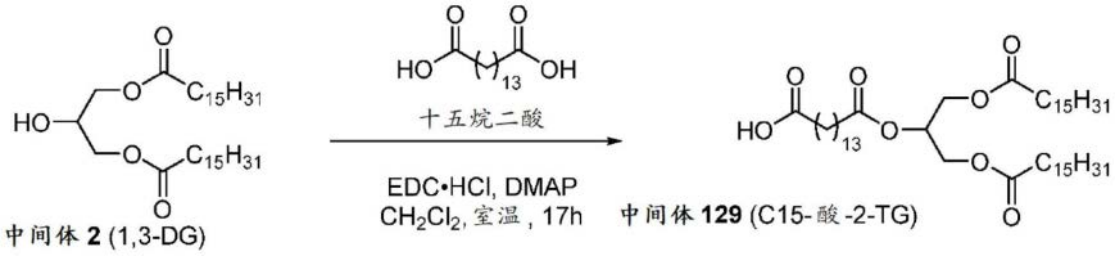
[0961]



[0962] 在室温下,将含四正丁基硫酸氢铵(24mg,0.072mmol)和碳酸氢钾(286 mg,2.86mmol)的蒸馏水(10ml)添加到酸接头中间体4(0.5g,0.72mmol)和四正丁基硫酸氢铵(24mg,0.072mmol)于二氯甲烷(10ml)中的搅拌溶液中,并搅拌0.5h。然后在室温下逐滴添加氯代硫酸氯甲酯(0.092ml,0.89mmol),并在室温下剧烈搅拌18h。反应完成后,通过TLC监测反应;用DCM(5ml) 稀释反应混合物。分离有机相,并且用DCM(2x 5ml)萃取水相。将合并的有机层用水(10ml)、盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗物质。将粗物质通过柱色谱法在二氧化硅上纯化,化合物以15%乙酸乙酯/己烷作为流动相洗脱。在旋转蒸发器中浓缩纯级分,得到呈白色固体状的中间体155C5bMe-氯甲基酯:(0.250g,47%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 5.76(s,2H),5.33(m,1H),4.34(dd,2H),4.18(dd,2H),2.5-2.3(m,8H),1.66-1.64 (m,2H),1.60(s,3H),1.29(m,48H),1.09(d,3H),0.91(t,6H)。MS(ESI,+ve) m/z:763(MH^++18)。

[0963] C15-酸-2-TG(中间体129):

[0964]

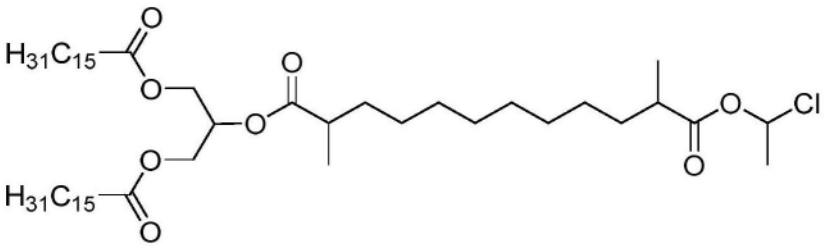


[0965] 方案37.中间体129的合成。

[0966] 将4-(二甲氨基)吡啶(22.5mg,0.184mmol)和N-(3-二甲氨基丙基)-N′-乙基-碳二亚胺(EDC•HCl,88.3mg,0.461mmol)添加到十五烷二酸(100mg, 0.369mmol)和化合物中间体2(105mg,0.184mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的溶液中,并且将混合物在室温下搅拌17小时。将反应物用CH_2Cl_2(10mL)稀释,添加硅胶并将混合物减压浓缩。通过硅胶色谱法(15%至25%乙酸乙酯/ 己烷)纯化,得到呈无色固体状的中间体129(C15-酸-2-TG)(113mg,75%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.26(m,1H),4.29(dd,J=11.9,4.3Hz,2H),4.14 (dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.34(t,J=7.5Hz,2H),2.31(t,J=7.5Hz,2H),2.30 (t,J=7.5Hz,4H),1.67-1.56(m,8H),1.38-1.17(m,66H),0.87(t,J=6.8Hz, 6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ179.6(C),173.5(2C;C),173.0(C),69.0(CH), 62.2(2C;CH_2),34.4(CH_2),34.2(2C;CH_2),34.1

(CH_2),32.1(2C;CH_2),29.84 (6C;CH_2),29.80(4C;CH_2),29.76(2C;CH_2),29.75(2C;CH_2),29.72(CH_2),29.62 (2C;CH_2),29.58(CH_2),29.50(2C;CH_2),29.43(CH_2),29.41(2C;CH_2),29.38 (CH_2),29.25(2C;CH_2),29.21(2C;CH_2),25.03(CH_2),25.00(2C;CH_2),24.8 (CH_2),22.8(2C;CH_2),14.3(2C;CH_3)。

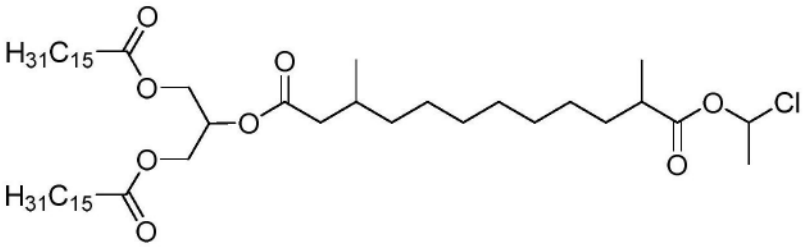
[0967] MASI-C12α'αMe-氯化物-2-TG(中间体136):

[0968] 

中间体136

[0969] 在0℃下添加中间体81(0.5g,0.618mmol)于DCM(5ml)、DMF(两滴) 和草酰氯(1.1ml,12.36mmol)中的溶液,然后将反应混合物在室温下搅拌2 h。将反应混合物减压浓缩,并且然后与DCM(各5mL)共蒸发三次并减压干燥。将所得酰基氯溶解于DCM(20ml)中,然后在0℃下将含$ZrCl_4$(0.33g,1.45mmol)的DCM(10mL)逐滴添加到反应混合物中,并在0℃下搅拌10分钟。然后添加三聚乙醛(0.383g,2.90mmol),并且将反应混合物在0℃下搅拌0.5h并在室温下搅拌1h。将反应混合物用DCM(50mL)和水(50mL)稀释。将有机层用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶柱色谱法,用5%至15%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化,得到呈粘性油状物的中间体136(0.135g,21%)。^{1}H NMR(400MHz,CDCl3) δ6.61-6.57(q,1H),5.32(m,1H),4.33(dd,J=11.6,3.7Hz,2H),4.19(dd,J=11.9,6.1Hz,2H),2.49(m,2H),2.34(t,J=7.6Hz,4H),1.83(d,J=5.6Hz,2H), 1.72-1.62(m,4H),1.49-1.40(m,5H).1.38-1.29(m,60H),1.24-1.17(m,6H), 0.92(t,6H)。

[0970] MASI-C12α'βMe-氯化物-2-TG(中间体142):

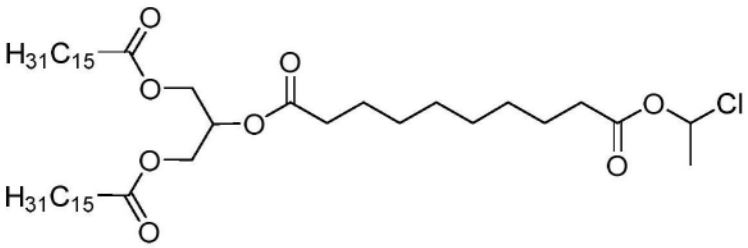
[0971] 

中间体142

[0972] 在0℃下添加中间体27(0.5g,0.618mmol)于DCM(5ml)、DMF(两滴) 和草酰氯(1.1ml,12.36mmol)中的溶液,然后将反应混合物在室温下搅拌2 h。将反应混合物减压浓缩,并且然后与DCM(各5mL)共蒸发三次并减压干燥。将所得酰基氯溶解于DCM(20ml)中,然后在0℃下将含$ZrCl_4$(0.33g, 1.45mmol)的DCM(10mL)逐滴添加到反应混合物中,并在0℃下搅拌10分钟。然后添加三聚乙醛(0.383g,2.90mmol),并且将反应混合物在0℃下搅拌0.5h并在室温下搅拌1h。将反应混合物用DCM(50mL)和水(50mL)稀释。将有机层用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶柱色谱法,用5%至15%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化,得到呈粘性油状物的中间体142(0.170g,32%)。^{1}H NMR

(400MHz,$CDCl_3$) δ6.61-6.57(q,J＝5.6Hz,1H),5.32(m,1H),4.33(dd,J＝11.6,3.7Hz,2H),4.19 (dd,J＝11.9,6.1Hz,2H),2.49(m,2H),2.39-2.32(t,J＝7.6Hz,6H),2.18-2.12(m,2H),2.08-1.97(m,2H),1.83(d,J＝5.6Hz,3H),1.64-1.56(m,8H),1.38- 1.29(m,54H),1.21-1.19(m,6H),0.92(t,J＝6.0Hz,6H)。

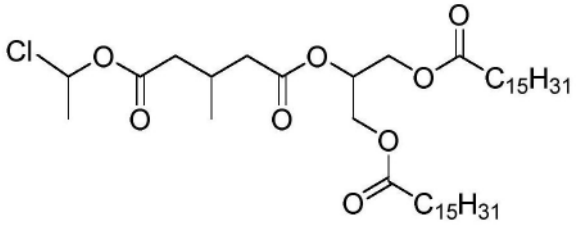
[0973] MASI-C10-氯化物-2-TG(中间体165)：

[0974] 

中间体165

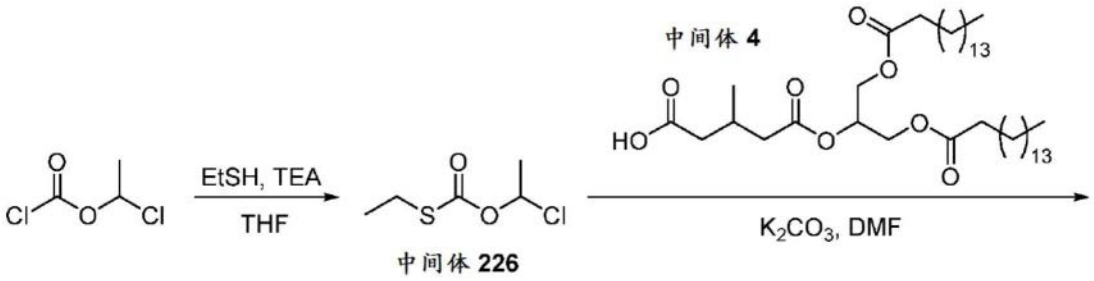
[0975] 将中间体9(1.0g,1.32mmol)于DMF(两滴)和$SOCl_2$(0.98mL,13.29 mmol)中的溶液加热回流1.25h。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用甲苯(各5mL)共蒸发三次并减压干燥。将所得酰氯溶解于DCM(20mL)中,并冷却至0℃。逐滴添加$ZrCl_4$(309mg,1.32mmol)于DCM(10mL)中的溶液,并将混合物在0℃下搅拌10分钟。添加三聚乙醛(351mg,2.65mmol),并且将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时并在室温下搅拌1h。将反应混合物用 DCM(10mL)和水(10mL)稀释。将有机相用水和盐水(各10mL)洗涤,用 Na_2SO_4干燥,并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化所得物质,将化合物用5％至15％乙酸乙酯/己烷洗脱并减压浓缩,得到呈棕色油状物的中间体165(300 mg,30％)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.59(d,J＝5.8Hz,1H),5.30(t,J＝ 5.5Hz,1H),4.26(dd,J＝11.9,5.1Hz,2H),4.18(dd,J＝11.6,5.9Hz,2H),2.40 -2.33(m,8H),1.83(d,J＝5.9Hz,3H),1.67(m,12H),1.32(s,52H),0.92(t,J＝ 6.6Hz,6H)。

[0976] MASI-C5βMe-氯化物-2-TG(中间体166)：

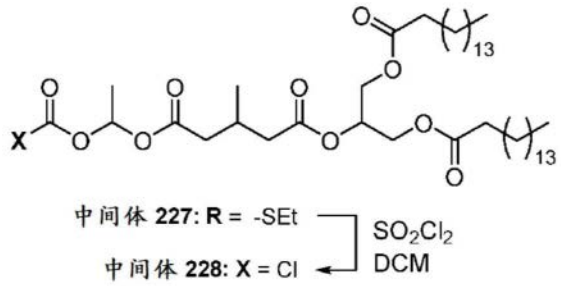
[0977] 

[0978] 使用合成中间体165所述的方法,由中间体4制备化合物中间体166。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.59(d,J＝5.8Hz,1H),5.46-5.22(m,1H),4.35 (dd,J＝12.0,4.2Hz,2H),4.18(dd,J＝11.9,6.0Hz,2H),2.56-2.41(m,3H), 2.40-2.27(m,6H),1.83(d,J＝5.8Hz,3H),1.64(m,4H),1.31(d,J＝9.6Hz, 48H),1.09(dd,J＝6.6,2.6Hz,3H),0.92(t,J＝6.7Hz,6H)。

[0979] CMSI-C5βMe-2-TG(中间体228)：



[0980]



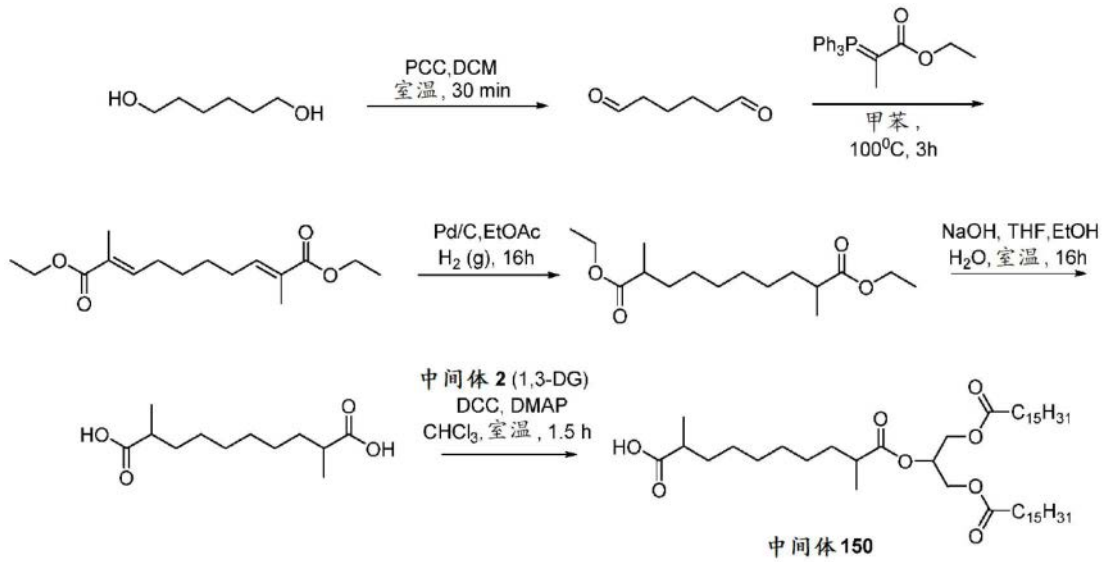
[0981] 方案38.中间体228的合成。

[0982] 向乙硫醇(1.0g,16mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加TEA(3.25g, 32.3mmol),并将反应混合物在室温下搅拌30min。然后添加(1-氯醚-1-基) 氯甲酸酯(1.74mL,16.1mmol),并且将所得反应混合物在室温下搅拌24h。浓缩反应混合物。将残余物通过Combiflash纯化,用5%乙酸乙酯/己烷洗脱产物,得到呈粘性油状物的中间体226(2.4g,88%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ6.64(tt,J=8.6,4.3Hz,1H),2.96(q,J=4.3,3.7Hz,2H),1.62(d,J=3.2Hz, 3H),1.38(t,J=7.4Hz,3H)。

[0983] 向中间体226(1.0g,5.95mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加K_2CO_3 (4.1g,29.8mmol),并将反应混合物在室温下搅拌30min。然后添加中间体 4(2.4g,3.6mmol),并将所得反应混合物在100℃下搅拌2h。将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,然后减压蒸发。将残余物通过Combiflash纯化法纯化,用5%乙酸乙酯/己烷洗脱化合物,得到呈粘性油状物的中间体227(0.8g,73%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δδ7.01(q,J=10.8,5.6Hz,1H),5.31(m,1H),4.36(dd,J= 11.9,4.3Hz,2H),4.17(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.95-2.87(m,2H),2.56-2.41 (m,4H),2.34(q,J=11.1,9.4Hz,6H),1.69-1.60(m,4H),1.55(d,J=5.4Hz, 3H),1.33(m,50H),1.07(d,J=6.0Hz,3H),0.92(t,J=6.6Hz,6H)。

[0984] 在0℃下,在N_2气氛下,向中间体227(0.500g,0.603mmol)于DCM (10mL)中的溶液中添加SO_2Cl_2(0.203g,1.507mmol),并将反应混合物在室温下搅拌3h。减压蒸发反应混合物,得到中间体228,其未经进一步纯化直接用于下一步骤。

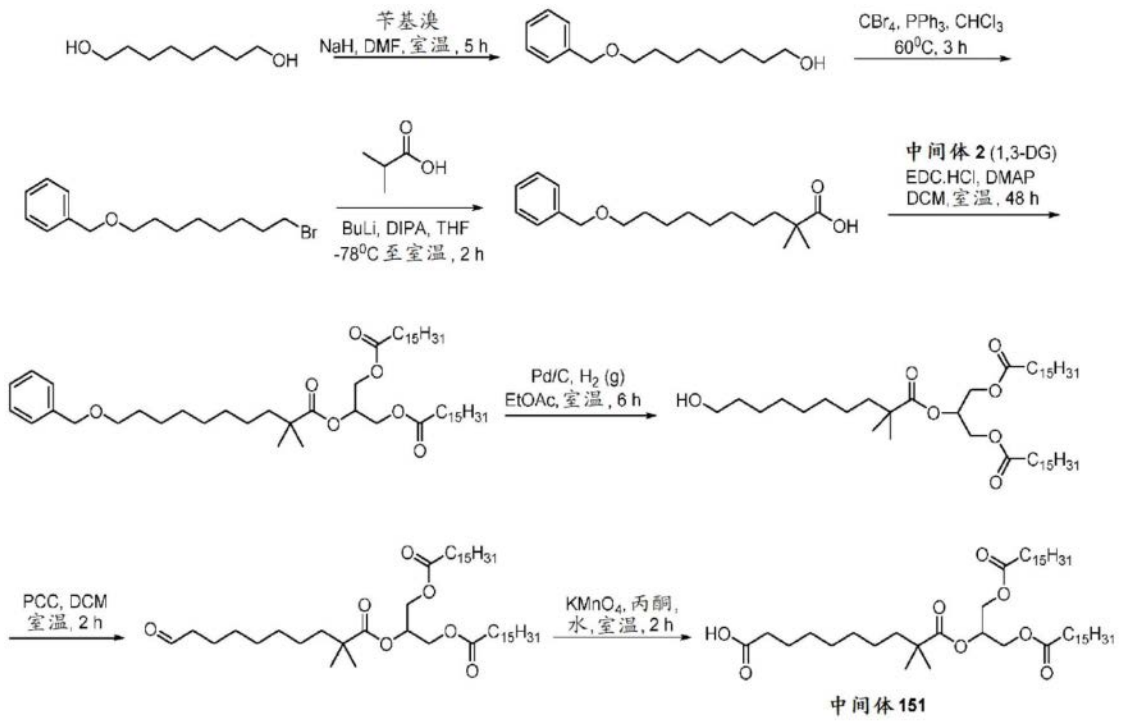
[0985] C10α'αMe-酸-2-TG(中间体150):

[0986] 

[0987] 方案39.中间体150的合成。

[0988] 使用上述方法,如方案39所示由己烷-1,6-二醇制备中间体C10α'αMe-酸 -2-TG(中间体150)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.35-5.24(m,1H),4.31(dd, J=11.8,4.0Hz,2H),4.17(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.47(p,J=7.2Hz,2H),2.33 (t,J=7.7Hz,6H),1.69-1.60(m,6H),1.44-1.39(m,4H),1.27(s,52H),1.18 (dd,J=14.8,7.0Hz,6H),0.89(t,J=6.4Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ 182.44(1C),175.90(1C),173.36(2C),68.72(1C),62.16(2C),39.54(1C),39.27 (1C),34.08(2C),33.61(1C),33.51(1C),31.97(3C),29.74-28.98(22C),27.12 (1C),24.89(2C),22.73(2C),17.07(1C),16.89(1C),14.17(2C);MS(ESI,+ve) m/z:798.6(M+18)。

[0989] C10αaMe-酸-2-TG(中间体151):

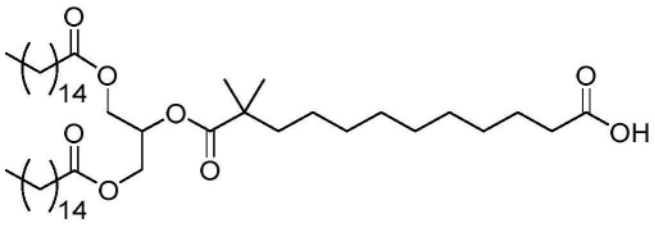
[0990] 

[0991] 方案40.中间体151的合成。

[0992] 使用上述方法如方案40所示由辛烷-1,8-二醇制备中间体C10ααMe-酸- 2-TG(中间体151)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.28(m,1H),4.34(dd,J= 11.8,4.2Hz,2H),4.18(dd,J=11.8,6.1Hz,2H),2.36(dt,J=17.1,7.5Hz,4H), 1.65-1.51(m,8H),1.29(s,58H),1.19(s,6H),0.91(t,J=6.5Hz,6H);^{13}C NMR (101MHz,$CDCl_3$)δ179.57(1C),177.49(1C),173.33(2C),68.94(1C),62.16 (1C),42.40(1C),40.63(1C),34.24(2C),31.96(2C),30.06-29.15(26C),25.07 (1C),24.89(2C),24.81(1C),24.65(1C),22.73(2C),14.16(2C);MS(ESI,-ve) m/z:780.08(M-1);MS(ESI,+ve)m/z:799.16(M+18)。

[0993] C12ααMe-酸-2-TG(中间体167):

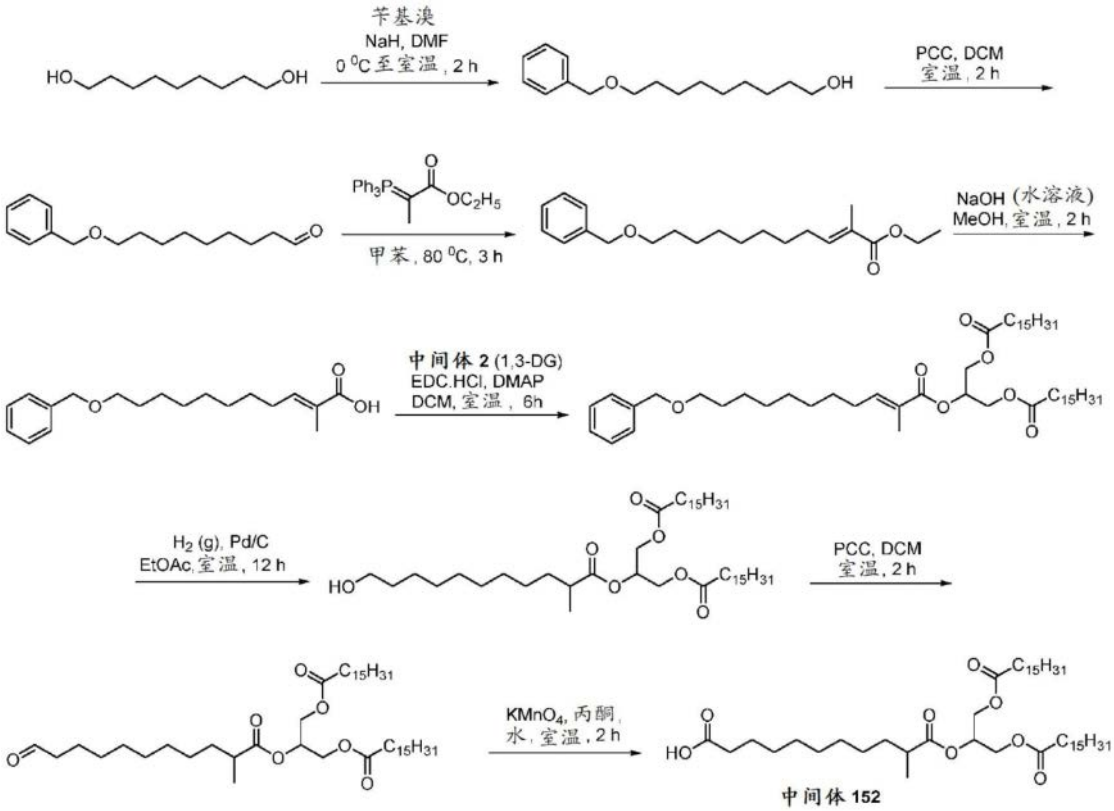
[0994] 使用方案40中所示的程序,使用癸烷-1,10-二醇代替辛烷-1,8-二醇来制备中间体C12ααMe-酸-2-TG(中间体167)。

[0995] 

中间体167

[0996] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.30(m,1H),4.33(dd,J=11.8,4.3Hz,2H), 4.18(dd,J=11.9,6.1Hz,2H),2.36(dt,J=18.5,7.5Hz,6H),1.73-1.58(m,8H), 1.53(dd,J=9.8,5.6Hz,2H),1.29(s,58H),1.19(s,6H),0.92(t,J=6.6Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ179.79(1C),177.07(1C),173.31(2C),68.76(1C), 62.15(2C),42.39(1C),40.54(1C),34.06(2C),34.02(1C),31.94(3C),30.17(1C), 29.72-29.06(24C),25.05(2C),24.86(2C),24.67(1C),22.71(2C),14.15(2C)。HPLC(ELSD):15.32min,100%纯度。MS(ESI,-ve)m/z:807.04(M-1)。MS (ESI,+ve)m/z:826.6(M+18)。

[0997] C11αMe-酸-2-TG(中间体152):

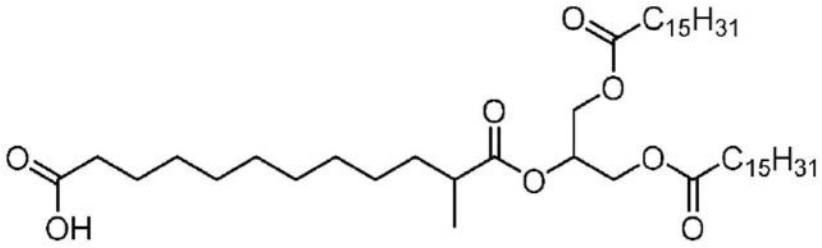
[0998] 

[0999] 方案41.中间体152的合成。

[1000] 使用上述方法,如方案41所示由壬烷-1,9-二醇制备中间体C11αMe-酸- 2-TG(中间体152)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.32(m,1H),4.33(dd,J= 11.8,3.7Hz,2H),4.19(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.48(h,J=6.9Hz,1H),2.37 (dt,J=15.5,7.5Hz,6H),1.71-1.58(m,8H),1.29(m,58H),1.18(d,J=6.9Hz, 3H),0.91(t,J=6.5Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ179.64(1C), 175.92(1C),173.34(2C),68.73(1C),62.18(2C),39.54(1C),34.08(2C),34.01(1C), 33.63(1C),31.96(2C),29.73-29.07(23C),27.14(1C),24.88(2C),24.68(1C), 22.73(3C),17.05(1C),14.16(2C);MS(ESI,-ve)m/z:779.0(M-1);MS(ESI,+ve) m/z:798.0(M+18)。

[1001] C12aMe-酸-TG(中间体156):

[1002] 使用与用于中间体152的方法类似的方法,制备中间体156。

[1003] 

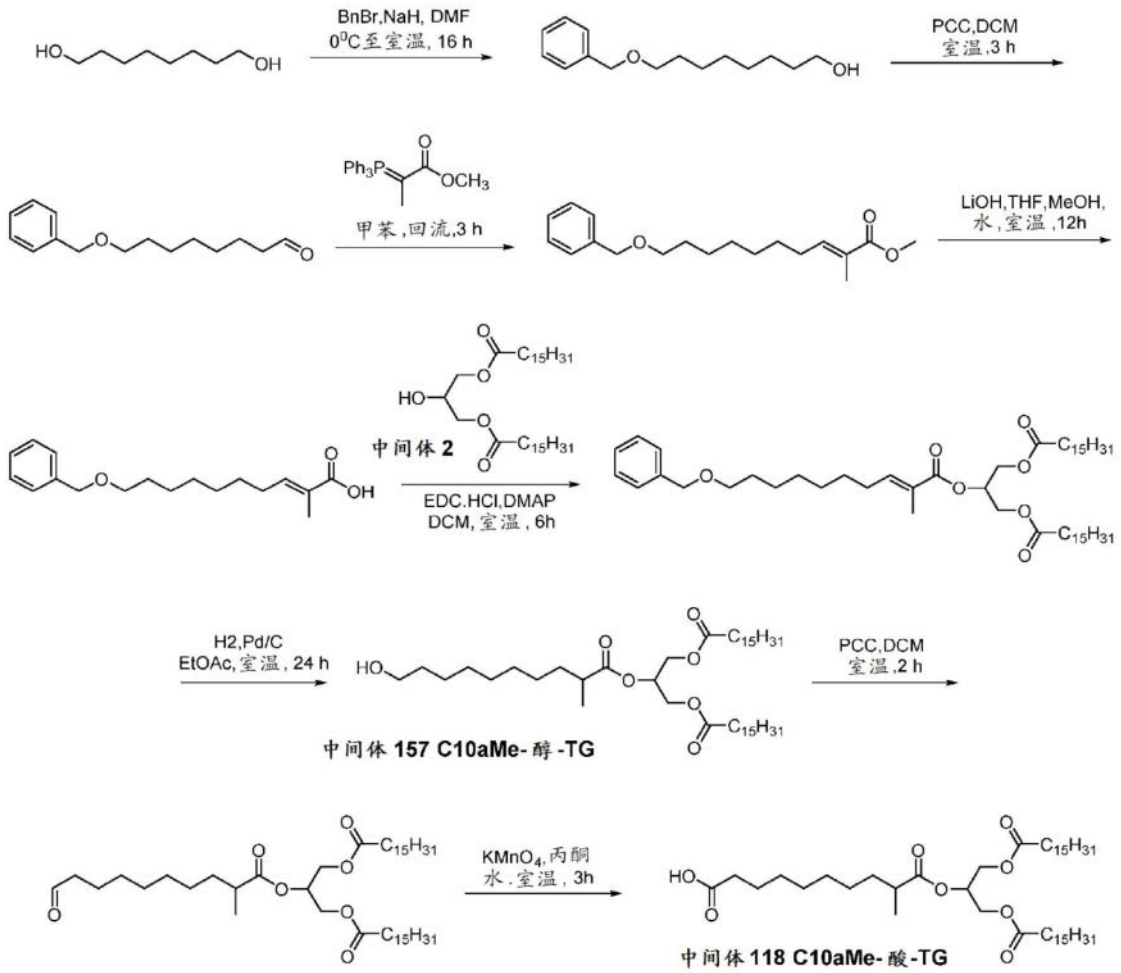
C12aMe-酸-TG

中间体 156

[1004] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.34-5.29(m,1H),4.34(dd,J=11.8,3.8Hz, 2H),4.19

(dd,J＝11.8,6.0Hz,2H),2.50-2.45(m,1H),2.40-2.32(m,6H),1.69 -1.64(m,8H),1.29(s,60H),1.18(d,J＝6.9Hz,3H),0.92(t,J＝6.7Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ179.38(1C),175.93(1C),173.33(2C),68.69(1C), 62.17(2C),39.53(1C),34.06(2C),33.94(1C),33.63(1C),31.94(2C),29.71- 29.05(23C),27.15(1C),24.86(2C),24.67(1C),22.71(3C),17.03(1C),14.14(3C)。HPLC(ELSD):10.78min,100％纯度。MASS(ESI,-ve)m/z:794.0(M-1)。

[1005] C10αMe-醇-2-TG(中间体157)和C10αMe-酸-2-TG(中间体118)：

[1006] 

[1007] 方案42.中间体157和中间体118的合成。

[1008] 使用上述方法,如方案42所示由辛烷-1,8-二醇制备中间体C10αMe-醇- 2-TG(中间体157)和C10αMe-酸-2-TG(中间体118)。

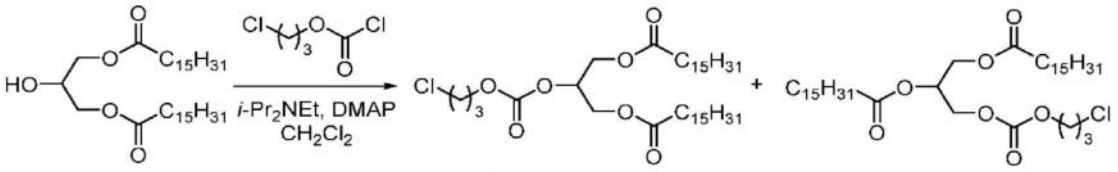
[1009] C10αMe-醇-2-TG(中间体157)^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ5.30(t,J＝

[1010] 4.4Hz,1H),4.31(dt,J＝11.9,4.0Hz,2H),4.17(dd,J＝11.9,6.1Hz,2H),3.66(q,J＝6.2Hz,2H),2.47(p,J＝6.9Hz,1H),2.33(t,J＝7.6Hz,4H),1.61(d,J＝ 14.4Hz,8H),1.30(s,59H),1.16(d,J＝7.0Hz,3H),0.90(t,J＝6.7Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,CDCl3)δ175.9(1C),173.3(2C),68.7(1C),62.0(1C),62.1(2C), 39.5(1C),34.1(2C),33.6(1C),32.8(1C),31.9(3C),29.7-29.1(20),27.1(1C),25.7 (1C),24.9(2C),22.7(3C),17.0(1C),14.1(3C);MS(ESI,+ve)m/z:753.9(M+1), 771.0(M+18)。

[1011] C10αMe-酸-2-TG(中间体118)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.31(s,1H), 4.33(dd,J＝

8.4,4.4Hz,2H),4.19(dd,J=11.8,5.9Hz,2H),2.47(m,1H),2.37 (dt,J=15.6,7.4Hz,6H),1.65(s,7H),1.31(d,J=13.3Hz,58H),1.18(d,J=6.9 Hz,3H),0.92(t,J=6.6Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ179.73(1C), 175.87(1C),173.31(2C),68.70(1C),62.13(1C),39.50(1C),34.04(3C), 33.57(1C),31.93(4C),29.71-29.01(18C),27.07(1C),24.85(3C),24.62(1C), 22.70(4C),17.03(1C),14.14(3C)。MASS(ESI,-ve)m/z:766.0(M-1)。(ESI, +ve)m/z:785.0(M+18)。

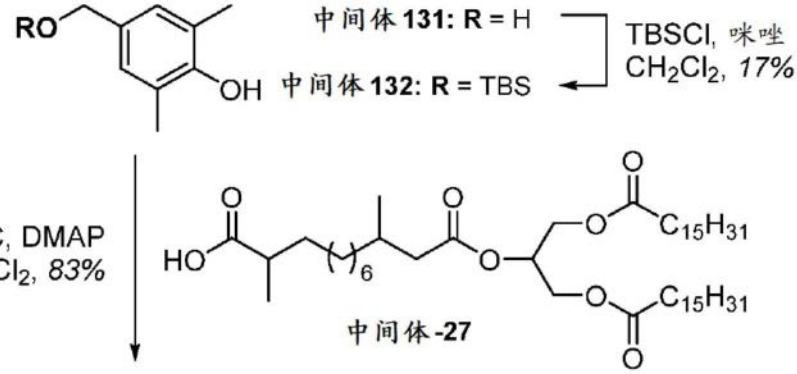
[1012] C5(碳酸酯)-氯化物-2-TG(中间体85):

[1013] 

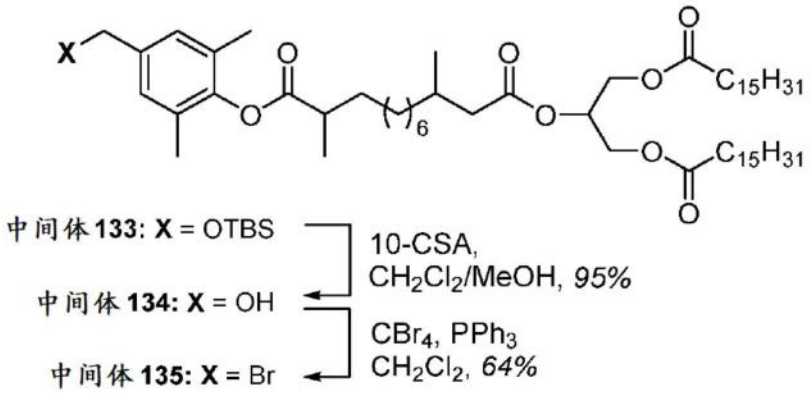
[1014] 方案43.中间体85的合成。

[1015] 在0℃下,将氯甲酸3-氯丙酯(20.3μL,0.169mmol)和N,N-二乙基异丙胺(DIPEA,54.2μL,0.316mmol)添加到含1,3-甘油二酯中间体2(60.0mg, 0.105mmol)和DMAP(2.6mg,0.0211mmol)的CH_2Cl_2(3mL)中,并且将混合物在室温下搅拌18小时。将反应物用CH_2Cl_2(30mL)稀释,并且将有机相用水、饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水(各25mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法(4%至5.5%乙酸乙酯/己烷)得到呈无色固体状的碳酸氯丙酯中间体85和区域异构体的混合物(大约1:1比率,49.8mg, 69%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.28(m,1H),4.38-4.13(m,6H),3.63(t, J=6.3Hz,2H),2.35-2.29(m,4H),2.18-2.10(m,2H),1.66-1.56(m,4H), 1.36-1.19(m,48H),0.88(t,J=6.9Hz,6H)。注:^{1}H NMR光谱是使用富含目标碳酸酯中间体85的样品获得的。

[1016] DMPHB-C12α'βMe-溴化物-2-TG(中间体135):



[1017]



[1018] 方案44.中间体135的合成。

[1019] 在0℃下,将硼氢化钠(378mg,9.99mmol)分4-5份添加到4-羟基-3,5- 二甲基苯甲醛(500mg,3.33mmol)于甲醇(8mL)中的溶液中,并且将所得混合物在0℃下搅拌45分钟。通过添加1M HCl(10-15mL)将反应混合物酸化至pH 2,并且减压去除有机溶剂。将含水残余物用CH_2Cl_2(2×20mL)萃取,并且将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗二醇中间体131 (600mg),其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[1020] 在0℃下,将咪唑(161mg,2.37mmol)和叔丁基(氯)二甲基硅烷(TBSCl, 297mg,1.97mmol)添加到中间体131(300mg上述粗物质)于CH_2Cl_2(8mL) 中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌45分钟。将反应物用CH_2Cl_2(40mL) 稀释,用水和盐水(各40mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(12.5%至17.5%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的 TBS醚中间体132(90.5mg,17%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ6.93(s,2H), 4.60(s,2H),2.24(s,6H),0.93(s,9H),0.09(s,6H)。

[1021] 将4-(二甲氨基)吡啶(DMAP,11.5mg,0.0938mmol)和EDC·HCl(36.0 mg,0.188mmol)添加到中间体27(79.7mg,0.0985mmol)和苯酚中间体132 (25.0mg,0.0938mmol)于CH_2Cl_2(4mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌约三天。将反应物用CH_2Cl_2(10mL)稀释,添加硅胶并将混合物减压浓缩。通过硅胶色谱法(8%至10%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的中间体133(82.8mg,83%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ7.00(s,2H),5.28(m, 1H),4.65(s,2H),4.29(dd,J=11.9,3.9Hz,2H),4.14(dd,J=11.8,5.9Hz,2H), 2.72(m,1H),2.33(dd,J=14.6,6.0Hz,1H),2.30(t,J=7.5Hz,4H),2.13(s,6H), 2.12(dd,J=14.6,8.4Hz,1H),1.97-1.81(m,2H),1.66-1.48(m,5H),1.34(d, J=7.0Hz,3H),1.46-1.13(m,60H),0.94(s,9H),0.93(d,J=6.9Hz,3H),0.88 (t,J=6.9Hz,6H),0.09(s,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ174.6(C),173.4 (2C;C),172.4(C),147.1(C),

138.7(C),129.9(2C;C),126.4(2C;CH),68.9(CH), 64.7(CH_2),62.3(2C;CH_2),41.8(CH_2),39.9(CH),36.8(CH_2),34.2(2C;CH_2), 33.8(CH_2),32.1(2C;CH_2),30.5(CH),29.87(CH_2),29.82(6C;CH_2),29.79(4C; CH_2),29.75(2C;CH_2),29.67(CH_2),29.65(CH_2),29.60(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2), 29.4(2C;CH_2),29.2(2C;CH_2),27.5(CH_2),27.0(CH_2),26.1(3C;CH_3),25.0(2C; CH_2),22.8(2C;CH_2),19.7(CH_3),17.6(CH_3),16.6(2C;CH_3),14.2(2C;CH_3),- 5.1(2C;CH_3)。

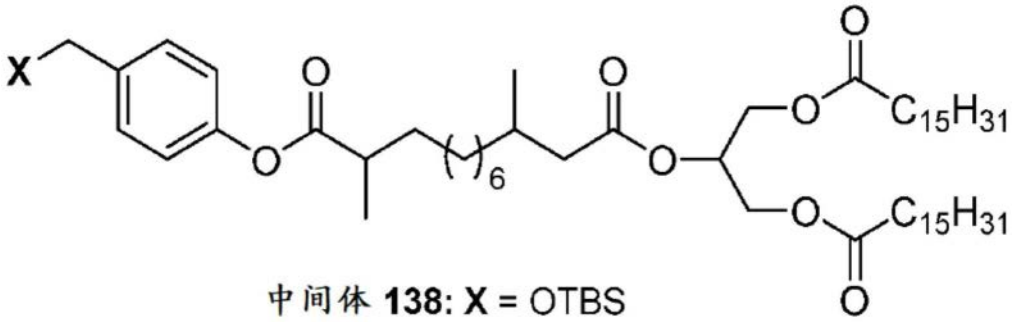
[1022] 将10-樟脑磺酸(3.6mg,15.1μmol)添加到含中间体133(80.0mg,75.6 μmol)的CH_2Cl_2(1mL)和MeOH(1mL)中,并将混合物在室温下搅拌一小时。将反应物用CH_2Cl_2(30mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水(各25mL) 洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(20%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的醇中间体134(67.7mg,95%)。^{1}H NMR (401MHz,$CDCl_3$)δ7.05(s,2H),5.27(m,1H),4.58(s,2H),4.28(dd,J=11.9,4.3Hz,2H),4.13(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.73(m,1H),2.32(dd,J=14.6,6.0 Hz,1H),2.30(t,J=7.5Hz,4H),2.13(s,6H),2.11(dd,J=14.7,8.2Hz,1H), 1.98-1.80(m,2H),1.64-1.49(m,5H),1.34(d,J=7.0Hz,3H),1.46-1.17(m, 60H),0.93(d,J=6.6Hz,3H),0.87(t,J=6.8Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$)δ174.6(C),173.4(2C;C),172.4(C),147.7(C),138.4(C),130.4(2C;C), 127.4(2C;CH),68.9(CH),65.0(CH_2),62.3(2C;CH_2),41.8(CH_2),39.9(CH), 36.8(CH_2),34.2(2C;CH_2),33.8(CH_2),32.0(2C;CH_2),30.5(CH),29.83(CH_2), 29.81(6C;CH_2),29.77(4C;CH_2),29.74(2C;CH_2),29.63(CH_2),29.62(CH_2), 29.59(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.2(2C;CH_2),27.5(CH_2),27.0 (CH_2),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),19.7(CH_3),17.5(CH_3),16.6(2C;CH_3), 14.2(2C;CH_3)。

[1023] 在0℃下,将四溴化碳(CBr_4,28.6mg,86.4μmol)和三苯基膦(PPh_3,27.2 mg,104μmol)添加到含醇中间体134(32.6mg,34.6μmol)的CH_2Cl_2(2mL) 中,并将反应物在室温下搅拌1.5小时。将反应物用CH_2Cl_2(5mL)稀释,添加硅胶,并且减压去除溶剂。通过硅胶色谱法(5%至6%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的溴化物中间体135(22.2mg,64%)。^{1}H NMR(401MHz, $CDCl_3$)δ7.09(s,2H),5.27(m,1H),4.42(s,2H),4.29(dd,J=11.9,3.8Hz,2H), 4.14(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.73(m,1H),2.33(dd,J=14.8,5.8Hz,1H),2.30 (t,J=7.5Hz,4H),2.123(s,6H),2.118(dd,J=14.6,8.4Hz,1H),1.97-1.80(m, 2H),1.65-1.48(m,5H),1.34(d,J=7.0Hz,3H),1.46-1.14(m,60H),0.93(d, J=6.6Hz,3H),0.88(t,J=6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ174.4(C), 173.4(2C;C),172.5(C),148.4(C),135.1(C),130.9(2C;C),129.5(2C;CH), 69.0(CH),62.3(2C;CH_2),41.8(CH_2),39.9(CH),36.8(CH_2),34.2(2C;CH_2), 33.8(CH_2),33.3(CH_2),32.1(2C;CH_2),30.5(CH),29.88(CH_2),29.84(6C;CH_2), 29.80(4C;CH_2),29.77(2C;CH_2),29.67(CH_2),29.66(CH_2),29.62(2C;CH_2), 29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(2C;CH_2),27.5(CH_2),27.1(CH_2),25.0(2C; CH_2),22.8(2C;CH_2),19.7(CH_3),17.6(CH_3),16.6(2C;CH_3),14.3(2C;CH_3)。

[1024] PHB-C12α'βMe-溴化物-2-TG(中间体140):

[1025] 使用类似的方法,中间体140由4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基) 苯酚(一种已知的化合物,其可以按照例如Smith,J.H.等人Angew.Chem.Int. Ed.2011,50,5075-5080中所述制备)制备:

[1026]



中间体 **138**: **X** = OTBS
中间体 **139**: **X** = OH
中间体 **140**: **X** = Br

[1027] 将4-(二甲氨基)吡啶(DMAP,7.7mg,0.0629mmol)和EDC·HCl(24.1 mg,0.126mmol)添加到中间体27(56.0mg,0.0692mmol)和4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯酚(15.0mg,0.0629mmol)于CH_2Cl_2(1.5mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌19小时。将反应物用CH_2Cl_2(5mL)稀释,添加硅胶并将混合物减压浓缩。通过硅胶色谱法(7.5%至10%乙酸乙酯/己烷) 纯化,得到呈无色油状物的中间体138(31.0mg,48%)。^{1}H NMR(401MHz, $CDCl_3$)δ7.34-7.29(m,2H),7.04-6.99(m,2H),5.28(m,1H),4.72(s,2H),4.29(dd,J=11.9,3.9Hz,2H),4.14(dd,J=11.9,5.8Hz,2H),2.66(m,1H),2.33(dd, J=14.7,8.3Hz,1H),2.30(t,J=7.5Hz,4H),2.12(dd,J=14.7,8.3Hz,1H),1.94 (m,1H),1.80(m,1H),1.66-1.48(m,6H),1.45-1.15(m,59H),1.28(d,J=6.9 Hz,3H),0.94(s,9H),0.88(d,J=6.6Hz,3H),0.88(t,J=6.8Hz,6H),0.09(s, 6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ175.5(C),173.4(2C;C),172.5(C),149.8 (C),139.0(C),127.1(2C;CH),121.4(2C;CH),69.0(CH),64.6(CH_2),62.3(2C; CH_2),41.8(CH_2),39.8(CH),36.8(CH_2),34.2(2C;CH_2),33.9(CH_2),32.1(2C; CH_2),30.5(CH),29.89(CH_2),29.84(6C;CH_2),29.80(4C;CH_2),29.77(2C;CH_2),29.69(CH_2),29.67(CH_2),29.62(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3 (2C;CH_2),27.4(CH_2),27.1(CH_2),26.1(3C;CH_3),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2), 19.7(CH_3),17.2(CH_3),14.3(2C;CH_3),-5.1(2C;CH_3);ESI-HRMS: $C_{62}H_{112}NaO_9Si$[M+Na^+]计算值为1051.7968;实测值为1051.7962。

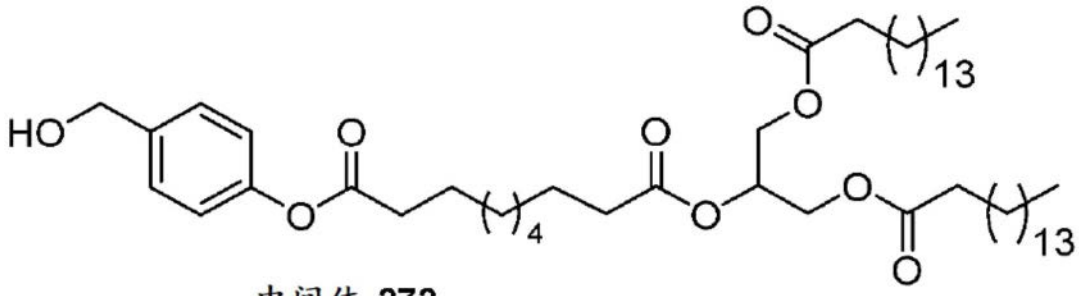
[1028] 将10-樟脑磺酸(1.4mg,6.0∝mol)添加到含TBS醚中间体138(31.0mg, 30.1∝mol)的CH_2Cl_2(0.6mL)和MeOH(0.6mL)中,并将混合物在室温下搅拌一小时。将反应物用CH_2Cl_2(20mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水 (各20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(15%至25%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的醇中间体139(22.0mg, 80%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ7.41-7.34(m,2H),7.08-7.03(m,2H),5.27(m,1H),4.68(s,2H),4.283/4.281(各dd,J=11.8,4.3Hz,2H),4.14(dd,J =11.8,6.0Hz,2H),2.67(m,1H),2.32(dd,J=14.7,5.8Hz,1H),2.30(t,J=7.6 Hz,1H),2.11(dd,J=14.7,8.3Hz,1H),1.93(m,1H),1.80(m,1H),1.70(br s, 1H),1.65-1.49(m,5H),1.45-1.16(m,63H),0.93(d,J=6.6Hz,3H),0.88(t,J =6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ175.5(C),173.5(2C;C),172.5(C), 150.4(C),138.5(C),128.2(2C;CH),121.8(2C;CH),69.0(CH),64.9(CH_2),62.3 (2C;CH_2),41.8(CH_2),39.8(CH),36.8(CH_2),34.2(2C;CH_2),33.9(CH_2),32.1 (2C;CH_2),30.5(CH),29.84(7C;CH_2),29.80(4C;CH_2),29.77(2C;CH_2),29.6(4C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(2C;CH_2),27.4(CH_2),27.0(CH_2), 25.0(2C;

CH_2),22.8(2C;CH_2),19.7(CH_3),17.2(CH_3),14.3(2C;CH_3);ESI- HRMS:$C_{56}H_{98}NaO_9$[M+Na^+]的计算值为937.7103;实测值为937.7136。

[1029] 在0℃下,将四溴化碳(CBr_4,15.0mg,58.7μmol)和三苯基膦(PPh_3,18.5 mg,70.5μmol)添加到含醇中间体139(21.5mg,23.5μmol)的CH_2Cl_2(1.5mL) 中,并将反应物在室温下搅拌一小时。将反应物用CH_2Cl_2(5mL)稀释,添加硅胶,并且减压去除溶剂。通过硅胶色谱法(2%至6%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的溴化物中间体140(20.1mg,87%)。^{1}H NMR(401MHz, $CDCl_3$)δ7.42-7.37(m,2H),7.06-7.02(m,2H),5.27(m,1H),4.49(s,2H),4.288/4.287(各dd,J=11.8,4.2Hz,2H),4.14(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.67(m, 1H),2.33(dd,J=14.7,5.8Hz,1H),2.30(t,J=7.5Hz,4H),2.12(dd,J=14.7, 8.3Hz,1H),1.93(m,1H),1.79(m,1H),1.66-1.50(m,5H),1.45-1.14(m,63H), 0.93(d,J=6.6Hz,3H),0.88(t,J=6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ 175.3(C),173.4(2C;C),172.5(C),150.9(C),135.3(C),130.3(2C;CH),122.1 (2C;CH),69.0(CH),62.3(2C;CH_2),41.8(CH_2),39.8(CH),36.8(CH_2),34.2(2C; CH_2),33.9(CH_2),32.9(CH_2),32.1(2C;CH_2),30.5(CH),29.87(CH_2),29.84(6C; CH_2),29.81(4C;CH_2),29.77(2C;CH_2),29.66(CH_2),29.65(CH_2),29.62(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(2C;CH_2),27.4(CH_2),27.1(CH_2), 25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),19.7(CH_3),17.1(CH_3),14.3(2C;CH_3)。

[1030] PHB-OH-C10-2-TG(中间体272):

[1031] 使用与合成中间体139所述类似的方法,由4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基)甲基)苯酚和中间体9制备化合物中间体272:

[1032] 

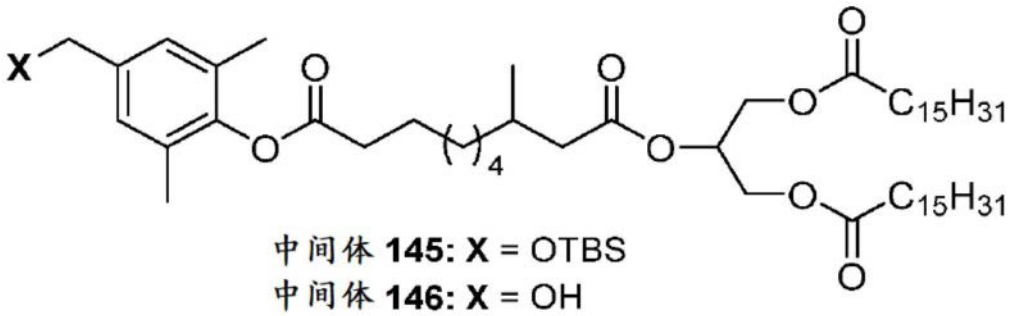
中间体 272

[1033] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.41-7.32(m,2H),7.10-7.01(m,2H),5.25 (m,1H),4.67(s,2H),4.28(dd,J=11.9,4.3Hz,2H),4.14(dd,J=11.9,5.9Hz, 2H),2.54(t,J=7.5Hz,2H),2.31(t,J=7.5Hz,2H),2.30(t,J=7.5Hz,4H),1.89 (br s,1H),1.78-1.70(m,2H),1.65-1.55(m,6H),1.46-1.20(m,56H),0.87(t, J=6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.5(2C;C),173.0(C),172.4 (C),150.2(C),138.6(C),128.2(2C;CH),121.8(2C;CH),69.0(CH),64.8(CH_2), 62.2(2C;CH_2),34.5(CH_2),34.3(CH_2),34.2(2C;CH_2),32.1(2C;CH_2),29.82 (6C;CH_2),29.78(4C;CH_2),29.75(2C;CH_2),29.6(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2), 29.4(2C;CH_2),29.23(2C;CH_2),29.19(2C;CH_2),29.15(CH_2),29.10(CH_2),25.0 (3C;CH_2),24.9(CH_2),22.8(2C;CH_2),14.3(2C;CH_2)。

[1034] DMPHB-C10βMe-溴化物-2-TG(中间体147):

[1035] 使用与合成中间体135所述类似的方法,由中间体132和中间体30制备化合物中间体147:

[1036]



中间体 **145: X** = OTBS
中间体 **146: X** = OH
中间体 **147: X** = Br

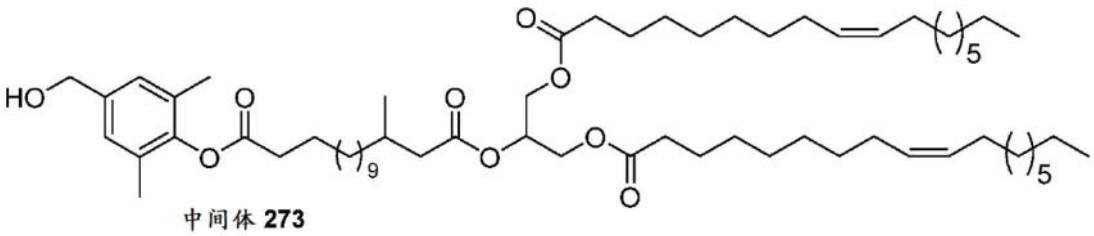
[1037] 将4-(二甲氨基)吡啶(DMAP,6.9mg,0.0563mmol)和EDC·HCl(21.6 mg,0.113mmol)添加到酸-TG中间体30(45.3mg,0.0591mmol)和苯酚中间体132(15.0mg,0.0563mmol)于CH_2Cl_2(3mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌三天。将反应物用CH_2Cl_2(10mL)稀释,添加硅胶并将混合物减压浓缩。通过硅胶色谱法(8%至10%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的酯中间体145(46.6mg,81%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ7.00(s,2H), 5.28(m,1H),4.65(s,2H),4.29(dd,J=11.8,4.1Hz,2H),4.14(dd,J=11.9,6.0 Hz,2H),2.58(t,J=7.6Hz,2H),2.33(dd,J=14.6,6.0Hz,1H),2.31(t,J=7.5 Hz,4H),2.13(s,6H),2.12(dd,J=14.7,8.2Hz,1H),1.96(m,1H),1.83-1.74 (m,2H),1.69-1.54(m,4H),1.47-1.19(m,56H),0.94(s,9H),0.88(d,J=6.2 Hz,3H),0.88(t,J=6.8Hz,6H),0.09(s,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ 173.4(2C;C),172.4(C),171.7(C),147.1(C),138.8(C),129.9(2C;C),126.4 (2C;CH),69.0(CH),64.7(CH_2),62.3(2C;CH_2),41.8(CH_2),36.8(CH_2),34.2 (3C;CH_2),32.1(2C;CH_2),30.5(CH),29.84(6C;CH_2),29.80(4C;CH_2),29.76 (2C;CH_2),29.61(2C;CH_2),29.55(CH_2),29.50(2C;CH_2),29.41(2C;CH_2),29.26 (2C;CH_2),26.9(CH_2),26.1(3C;CH_3),25.3(CH_2),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2), 19.7(CH_3),16.6(2C;CH_3),14.3(2C;CH_3),-5.1(2C;CH_3);ESI-HRMS: $C_{61}H_{110}NaO_9Si$[M+Na^+]计算值为1037.7811;实测值为1037.7815。

[1038] 将10-樟脑磺酸(2.1mg,8.9∝mol)添加到含TBS醚中间体145(45.0mg, 44.3∝mol)的CH_2Cl_2(1mL)和MeOH(1mL)中,并将混合物在室温下搅拌一小时。将反应物用CH_2Cl_2(30mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水(各 25mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(20%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的醇中间体146(30.4mg,76%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ7.06(s,2H),5.27(m,1H),4.60(s,2H),4.287/4.285 (各dd,J=11.8,4.2Hz,2H),4.14(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.59(t,J=7.6Hz, 2H),2.33(dd,J=14.6,6.0Hz,1H),2.30(t,J=7.5Hz,4H),2.14(s,6H),2.12 (dd,J=14.7,8.3Hz,1H),1.95(m,1H),1.84-1.73(m,2H),1.69(br s,1H),1.65 -1.54(m,4H),1.46-1.18(m,56H),0.94(d,J=6.6Hz,3H),0.87(t,J=6.8Hz, 6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.4(2C;C),172.4(C),171.6(C),147.7 (C),138.4(C),130.4(2C;C),127.4(2C;CH),69.0(CH),65.1(CH_2),62.3(2C; CH_2),41.8(CH_2),36.7(CH_2),34.2(2C;CH_2),34.1(CH_2),32.1(2C;CH_2),30.4 (CH),29.83(6C;CH_2),29.79(4C;CH_2),29.76(2C;CH_2),29.61(2C;CH_2),29.53 (CH_2),29.50(2C;CH_2),29.40(2C;CH_2),29.39(CH_2),29.25(2C;CH_2),26.9 (CH_2),25.2(CH_2),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),19.7(CH_3),16.5(2C;CH_3), 14.3(2C;CH_3);ESI-HRMS:$C_{55}H_{96}NaO_9$[M+Na^+]的计算值为923.6947;实测值为923.6973。

[1039] 在0℃下，将四溴化碳(CBr_4，26.7mg，80.4∝mol)和三苯基膦(PPh_3，25.3mg，96.5∝mol)添加到含醇中间体146(29.0mg，32.2∝mol)的CH_2Cl_2 (1.5mL)中，并将反应物在室温下搅拌50分钟。将反应物用CH_2Cl_2(5mL) 稀释，添加硅胶，并且减压去除溶剂。通过硅胶色谱法(6％至10％乙酸乙酯 /己烷)纯化，得到呈无色油状物的溴化物中间体147(23.6mg，76％)；^{1}H NMR (401MHz，$CDCl_3$)δ7.09(s，2H)，5.28(m，1H)，4.42(s，2H)，4.29(dd，J＝11.9，4.3Hz，2H)，4.14(dd，J＝11.9，6.0Hz，2H)，2.59(t，J＝7.6Hz，2H)，2.33(dd，J＝ 14.6，6.0Hz，1H)，2.30(t，J＝7.5Hz，4H)，2.13(dd，J＝14.7，8.3Hz，1H)，2.12(s， 6H)，1.94(m，1H)，1.83-1.72(m，2H)，1.66-1.55(m，4H)，1.47-1.17(m，56H)， 0.94(d，J＝6.6Hz，3H)，0.88(t，J＝6.9Hz，6H)；^{13}C NMR(101MHz，$CDCl_3$)δ 173.4(2C；C)，172.4(C)，171.4(C)，148.4(C)，135.2(C)，130.8(2C；C)，129.5 (2C；CH)，69.0(CH)，62.3(2C；CH_2)，41.8(CH_2)，36.7(CH_2)，34.2(2C；CH_2)，34.1 (CH_2)，33.3(CH_2)，32.1(2C；CH_2)，30.4(CH)，29.84(6C；CH_2)，29.80(4C；CH_2)， 29.77(2C；CH_2)，29.62(2C；CH_2)，29.54(CH_2)，29.51(2C；CH_2)，29.41(2C；CH_2)， 29.39(CH_2)，29.27(2C；CH_2)，26.9(CH_2)，25.2(CH_2)，25.0(2C；CH_2)，22.8(2C； CH_2)，19.7(CH_3)，16.5(2C；CH_3)，14.3(2C；CH_3)。

[1040] DMPHB-OH-C15βMe-2-TG-油酸酯(中间体273)：

[1041] 使用与合成中间体146所述类似的方法，但在去保护步骤中用TsOH代替CSA，由中间体132和中间体233制备化合物中间体273：

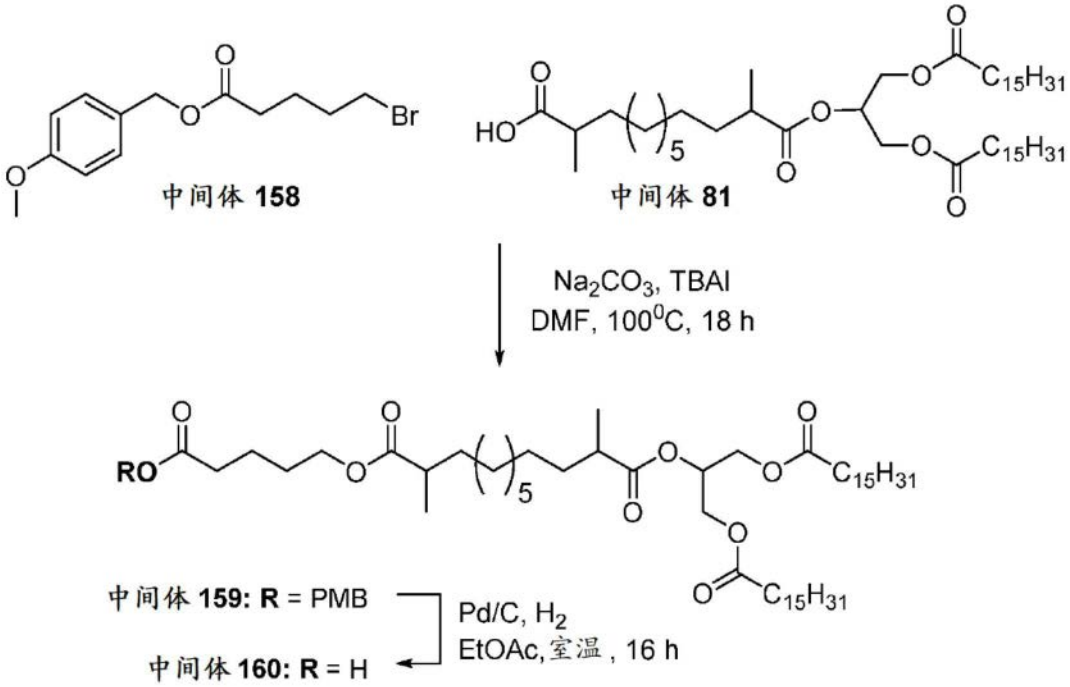
[1042] 

中间体 **273**

[1043] ^{1}H NMR(401MHz，$CDCl_3$)δ7.04(s，2H)，5.39-5.23(m，5H)，4.57(s，2H)， 4.28(dd，J＝11.9，3.8Hz，2H)，4.13(dd，J＝11.8，6.0Hz，2H)，2.58(t，J＝7.6Hz， 2H)，2.32(dd，J＝14.7，5.9Hz，1H)，2.29(t，J＝7.5Hz，4H)，2.12(s，6H)，2.11 (dd，J＝14.7，8.3Hz，1H)，2.05-1.88(m，9H)，1.82-1.73(m，2H)，1.66-1.54 (m，4H)，1.48-1.12(m，58H)，0.92(d，J＝6.6Hz，3H)，0.87(t，J＝6.9Hz，6H)；^{13}C NMR(101MHz，$CDCl_3$)δ173.3(2C；C)，172.4(C)，171.7(C)，147.6(C)， 138.4(C)，130.3(2C；C)，130.1(2C；CH)，129.8(2C；CH)，127.3(CH)，68.9(CH)， 64.9(CH_2)，62.2(2C；CH_2)，41.8(CH_2)，36.8(CH_2)，34.12(CH_2)，34.09(2C；CH_2)， 32.0(2C；CH_2)，30.4(CH)，29.89(CH_2)，29.84(2C；CH_2)，29.78(2C；CH_2)，29.75 (CH_2)，29.71(CH_2)，29.68(CH_2)，29.61(2C；CH_2)，29.56(CH_2)，29.40(4C；CH_2)， 29.35(2C；CH_2)，29.25(2C；CH_2)，29.19(2C；CH_2)，29.16(2C；CH_2)，27.30(2C； CH_2)，27.25(2C；CH_2)，27.0(CH_2)，25.2(CH_2)，24.9(2C；CH_2)，22.8(2C；CH_2)， 19.6(CH_3)，16.5(2C；CH_3)，14.2(2C；CH_3)；ESI-HRMS：$C_{64}H_{110}O_9$[M+H$^+$]的计算值为1045.8042；实测值为1045.8027。

[1044] FSI5-C12α'αMe-酸-2-TG(中间体160)：

[1045]



[1046] 方案45.中间体160的合成。

[1047] 在室温下,向4-甲氧基苄醇(3.0g,21.73mmol)和5-溴戊酸(7.8g,43.47 mmol)于DCM(30mL)中的溶液中添加DMAP(5.3g,43.47mmol),然后添加DCC(8.0g,43.47mmol),并且然后将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物通过硅藻土床过滤,并用DCM(200mL)洗涤。减压浓缩滤液。将所得粗物质通过硅胶柱色谱纯化,用10%乙酸乙酯/己烷洗脱该化合物,得到呈粘性油状物的中间体158(3.3g,50.6%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 7.38-7.30(m,2H),6.98-6.89(m,2H),5.10(s,2H),3.86(s,3H),3.44(t,J=6.5 Hz,2H),2.41(t,J=7.2Hz,2H),1.99-1.87(m,2H),1.83(dddd,J=12.5,9.5, 6.1,3.4Hz,2H)。

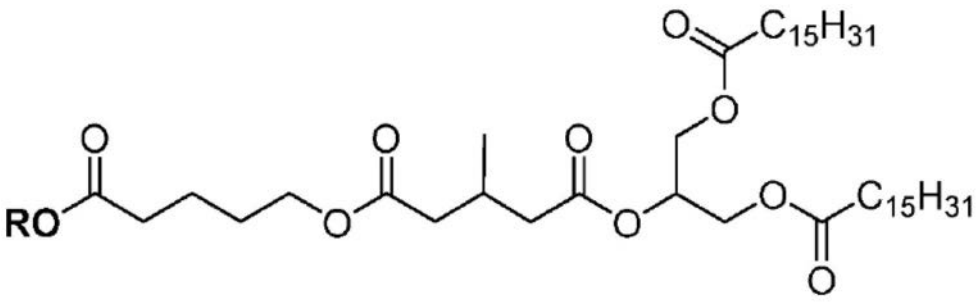
[1048] 在室温下,向中间体81(0.50g,0.61mmol)和中间体158(0.27g,0.92 mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加K_2CO_3(3.1mmol),然后添加TBAI (0.228g,0.61mmol),并且然后将反应混合物在100℃下搅拌18h。将反应混合物倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩。将所得粗物质通过硅胶柱色谱纯化,用20%乙酸乙酯/己烷洗脱该化合物,得到呈粘性油状物的中间体159(400mg,63%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.30(m,2H),6.98-6.89(m,2H),5.31(m, 1H),5.09(s,2H),4.33(dd,J=11.9,4.3Hz,2H),4.19(dd,J=11.9,5.9Hz,2H), 4.09(t,J=6.0Hz,2H),3.85(s,3H),2.53-2.26(m,8H),1.74-1.59(m,8H),1.43 -1.39(m,4H),1.26(m,60H),1.17(dd,J=7.0,4.8Hz,6H),0.92(t,J=6.7Hz, 6H)。

[1049] 在高压釜中,在氮气气氛下,向中间体159(0.4g,0.38mmol)于乙酸乙酯(50mL)中的溶液中添加10%Pd/C(300mg)。在100psi氢气压力下,将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物在硅藻土床上过滤并用乙酸乙酯 (50mL)洗涤。减压浓缩滤液。将所得粗物质通过快速柱色谱法,使用硅胶,用30%至50%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化,得到呈白色固体状的中间体160 (300mg,85%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.31(m,1H),4.33(dd,J=11.9,4.3Hz,2H),4.19(dd,J=11.9,5.9Hz,2H),4.14(t,J=6.0Hz,2H),2.53-2.26(m, 8H),1.74-1.59(m,8H),1.43-1.39(m,4H),1.26(m,60H),1.17(dd,J=7.0,4.8 Hz,6H),0.92(t,

J＝6.7Hz,6H)。

[1050] FSI5-C5bMe-酸-2-TG(中间体162)：

[1051] 使用与合成中间体160所述类似的方法,由中间体158和中间体4制备化合物中间体162：

[1052] 

中间体 161: R = PMB

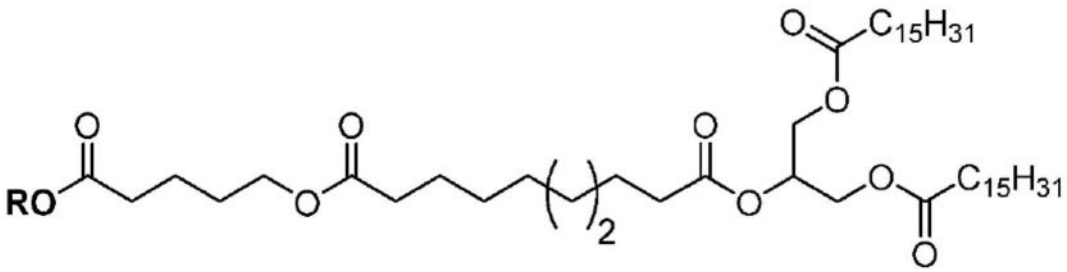
中间体 162: R = H

[1053] 在室温下,向中间体4(0.50g,0.71mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加Na_2CO_3(0.45g,4.31mmol),然后添加TBAI(0.130g,0.35mmol)和中间体158(0.21g,0.71mmol),并且然后将反应混合物在100℃下搅拌18h。将反应混合物倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩。将所得粗物质通过硅胶柱色谱纯化,用20％乙酸乙酯/己烷洗脱该化合物,得到呈粘性油状物的中间体161(500mg,76％)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.30(m,2H),6.96-6.89(m,2H),5.31 (m,1H),5.09(s,2H),4.34(ddd,J＝12.0,4.4,2.0Hz,2H),4.25-4.07(m,4H), 3.85(s,3H),2.56-2.21(m,8H),1.81-1.58(m,8H),1.29(m,51H),1.05(d,J＝ 6.3Hz,3H),0.92(t,J＝6.7Hz,6H)。

[1054] 在高压釜中,在氮气气氛下,向中间体161(0.5g,0.54mmol)于乙酸乙酯(10mL)中的溶液中添加10％Pd/C(150mg)。在100psi氢气压力下,将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物在硅藻土床上过滤并用乙酸乙酯 (50mL)洗涤。减压浓缩滤液。将所得粗物质通过快速柱色谱法,使用硅胶,用30％至50％乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化,得到呈白色固体状的中间体162 (300mg,69％)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.31(p,J＝5.0Hz,1H),4.34(dd, J＝12.2,4.3Hz,2H),4.23-4.11(m,4H),2.56-2.23(m,8H),1.75(h,J＝3.1 Hz,2H),1.69-1.60(m,6H),1.29(m,52H),1.06(d,J＝6.3Hz,3H),0.92(t,J＝ 6.7Hz,6H);MS(ESI,-ve)m/z:796.52(MH-1)。

[1055] FSI5-C10-酸-2-TG(中间体164)：

[1056] 使用与合成中间体160和中间体162所述类似的方法,由中间体158和中间体9制备化合物中间体164：

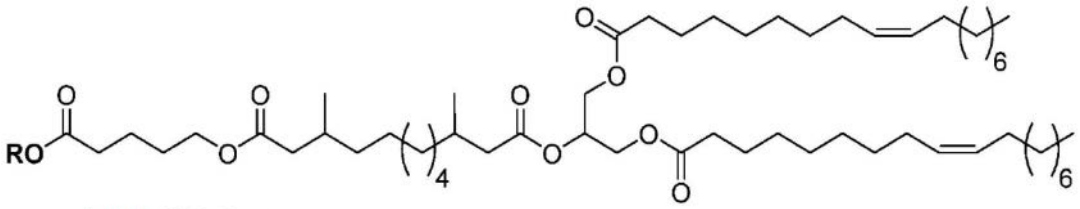
[1057] 

中间体 **163: R** = PMB
中间体 **164: R** = H

[1058] 在室温下，向中间体158(0.520g，1.72mmol)和中间体9(1.0g，1.3mmol) 于DMF(5mL)中的溶液中添加K_2CO_3(0.91g，6.64mmol)，然后添加TBAI (0.491g，1.32mmol)，并且然后将反应混合物在100℃下搅拌18h。将反应混合物倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4干燥，过滤，并减压浓缩。将所得粗物质通过硅胶柱色谱纯化，用20％乙酸乙酯/己烷洗脱该化合物，得到呈粘性油状物的中间体163(900mg，70％)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ7.33(d，J＝8.3Hz，2H)，6.97-6.89(m，2H)，5.30 (t，J＝4.4Hz，1H)，5.09(s，2H)，4.33(dd，J＝11.9，4.3Hz，2H)，4.23-4.06(m， 4H)，3.85(s，3H)，2.45-2.27(m，10H)，1.74-1.64(m，14H)，1.29(m，54H)，0.92 (t，J＝6.7Hz，6H)。

[1059] 在高压釜中，在氮气气氛下，向中间体163(0.9g，0.92mmol)于乙酸乙酯(30mL)中的溶液中添加10％Pd/C(250mg)。在100psi氢气压力下，将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物在硅藻土床上过滤并用乙酸乙酯 (50mL)洗涤。减压浓缩滤液。将所得粗物质通过快速柱色谱法，使用硅胶，用30％至50％乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化，得到呈白色固体状的中间体164 (400mg，51％)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ5.28(t，J＝4.4Hz，1H)，4.32(dd， J＝11.9，4.3Hz，2H)，4.22-4.07(m，4H)，2.46-2.36(m，2H)，2.32(q，J＝7.5 Hz，8H)，1.73(dt，J＝6.7，3.4Hz，4H)，1.62(p，J＝7.4，6.0Hz，8H)，1.36-1.27 (m，57H)，0.90(t，J＝6.7Hz，6H)；MS(ESI，+ve) m/z：852.6(MH+1)。

[1060] FSI5-C12β'βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体262)：

[1061] 

中间体 **261: R** = *t*-Bu
中间体 **262: R** = H

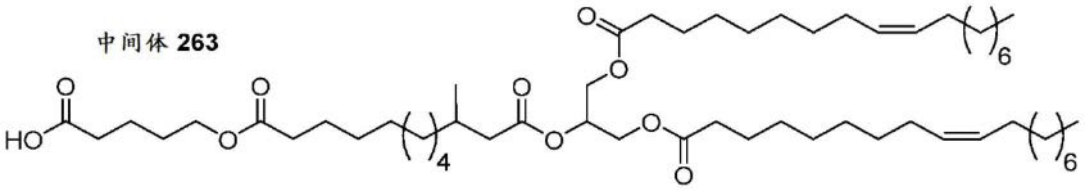
[1062] 使用与合成中间体163所述类似的方法，由中间体174和5-溴戊酸叔丁酯制备化合物中间体261。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ5.31(m，5H)，4.29(dd， J＝12.0，4.3Hz，2H)，4.17(dd，J＝11.9，6.0Hz，2H)，4.09(t，J＝6.5Hz，2H)，2.35 (t，J＝6.8Hz，6H)，2.12(m，2H)，2.00(d，J＝5.8Hz，6H)，1.93(m，2H)，1.58(m， 8H)，1.44(s，9H)，1.28(m，56H)，0.94(d，J＝6.4Hz，6H)，0.94(t，J＝7.2Hz，6H)。

[1063] 在0℃下，在10分钟内将三氟乙酸(3.6mL)逐滴添加到中间体261(1.2 g，1.10mmol)于DCM(12mL)中的溶液中，并将反应混合物在室温下搅拌3 小时。将反应混合物减压浓缩，并且残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200 目)来纯化，以12％乙酸乙酯/己烷

洗脱产物。减压浓缩纯级分，得到呈无色油状物的中间体262(0.580g，51.1％)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ5.31(m，5H)，4.30(dd，J＝12.0，4.3Hz，2H)，4.17(dd，J＝11.9，6.0Hz，2H)，4.11(t，J＝ 6.5Hz，2H)，2.42(t，J＝6.8Hz，6H)，2.12(m，2H)，2.00(d，J＝5.8Hz，8H)，1.73 (m，4H)，1.62(m，4H)，1.28(m，56H)，0.94(d，J＝6.4Hz，6H)，0.94(t，J＝7.2Hz， 6H)。

[1064] FSI5-C12βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体263)：

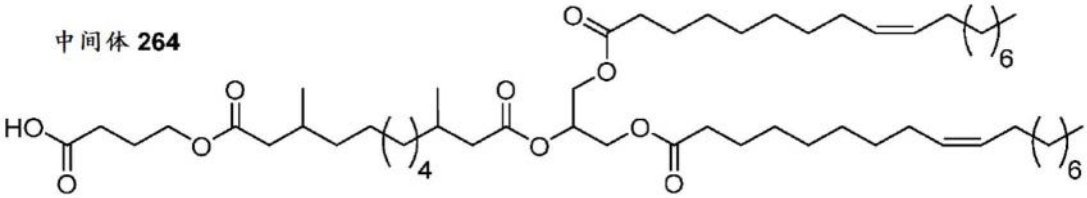
[1065] 中间体 263



[1066] 使用与合成中间体262所述类似的方法，由中间体236和5-溴戊酸叔丁酯制备化合物中间体263。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ5.31(m，5H)，4.30(dd， J＝12.0，4.3Hz，2H)，4.17(dd，J＝11.9，6.0Hz，2H)，4.11(t，J＝6.5Hz，2H)，2.42 (t，J＝6.8Hz，6H)，2.12(m，1H)，2.00(d，J＝5.8Hz，8H)，1.73(m，4H)，1.62(m， 6H)，1.28(m，57H)，0.94(d，J＝6.4Hz，3H)，0.88(t，J＝7.2Hz，6H)。

[1067] FSI4-C12β'βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体264)：

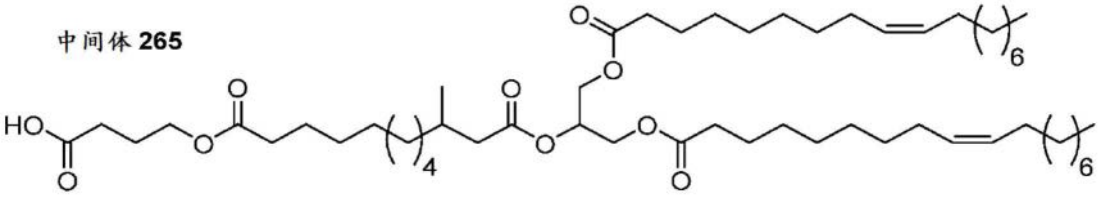
[1068] 中间体 264



[1069] 使用与合成中间体262所述类似的方法，由中间体174和4-溴丁酸叔丁酯制备化合物中间体264。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ5.37(m，5H)，4.31(m， 2H)，4.30(m，2H)，2.47(m.2H)，2.33(q，J＝7.7Hz，6H)，2.15(m，4H)，1.68-1.59 (m，6H)，1.30(d，J＝13.9Hz，11H)，1.20(m，62H)，0.95(d，J＝6.4Hz，6H)，0.89 (dd，J＝16.6，9.5Hz，6H)。

[1070] FSI4-C12βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体265)：

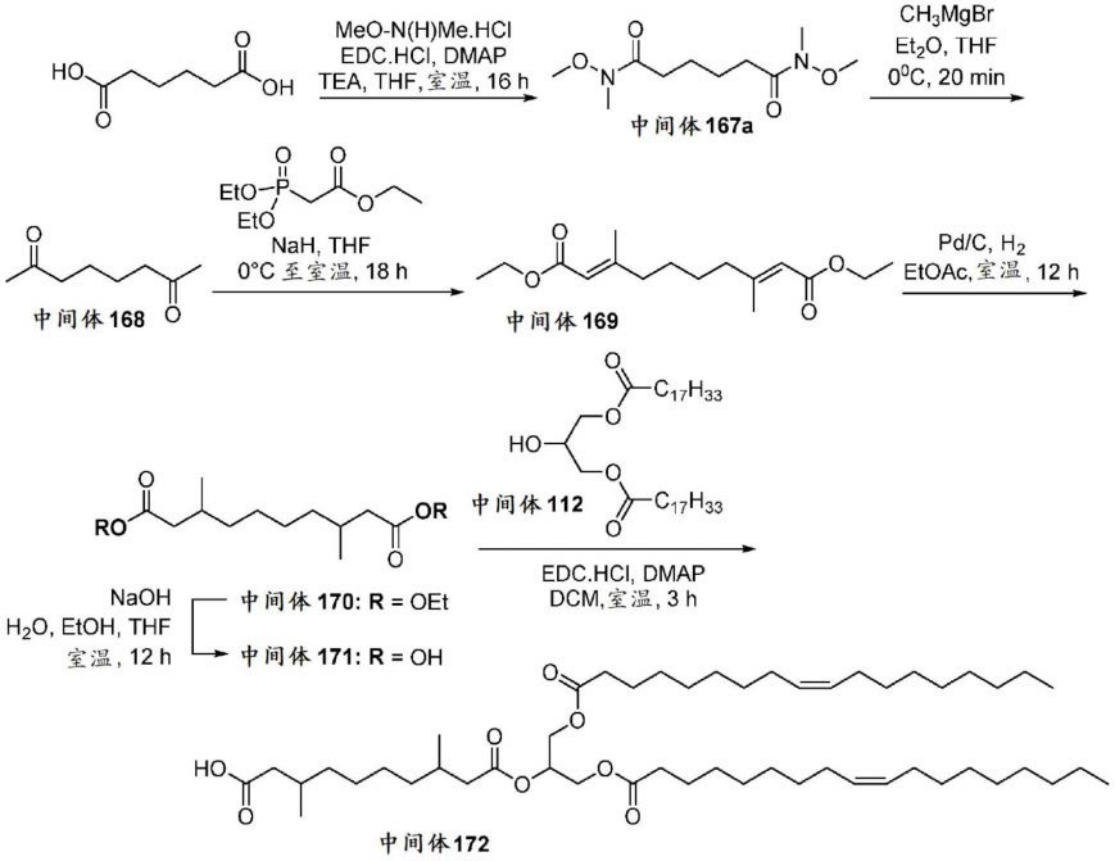
[1071] 中间体 265



[1072] 使用与合成中间体262所述类似的方法，由中间体236和4-溴丁酸叔丁酯制备化合物中间体265。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ5.40(m，5H)，4.33(dd， J＝11.6，4.4Hz，2H)，4.14(dd，J＝25.7，6.2Hz，4H)，2.40(t，J＝6.4Hz，2H)，2.33 (td，J＝7.7，4.3Hz，6H)，2.14(m，2H)，2.03-1.94(m，11H)，1.63(dd，J＝13.7， 5.8Hz，4H)，1.32(d，J＝11.2Hz，54H)，0.95(td，J＝18.9，17.4，9.1Hz，9H)。

[1073] C10β'βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体172)：

[1074]



[1075] 方案46.中间体172的合成。

[1076] 在室温下,向已-1,6-二酸(20.0g,136.85mmol)于THF(500mL)中的搅拌溶液中添加N,O-二甲基羟胺HCl(40.04g,410.56mmol)、EDC·HCl(78.8 g,410.56mmol)、DMAP(16.6g,136.85mmol)和TEA(90mL,684.27mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16h,然后倒入1N HCl溶液(足以达到pH <7)中,并用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并真空蒸发。将残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)来纯化,用50%乙酸乙酯/己烷洗脱产物,得到呈无色油状物的中间体167a(21.0g,66.1%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ3.65(s,6H),3.15(s,6H),2.43(s,4H),1.66(s,4H)。

[1077] 在0℃下,向中间体167a(5.0g,21.55mmol)于无水THF(200mL)中的搅拌溶液中逐滴添加甲基溴化镁溶液(21.5mL,3.0M于Et_2O中,64.65mmol),然后将所得反应混合物在0℃下搅拌20min。将反应混合物倒入1N HCl溶液(足以达到pH<7)中,并用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并真空蒸发。将残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)来纯化,用25%乙酸乙酯/己烷洗脱产物,得到中间体168(2.0g,33%)。^{1}H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ2.45(s,4H),2.14(s,6H),1.57(s,4H)。

[1078] 在0℃下,在氮气气氛下,向60%NaH(5.0g,126.6mmol)于无水THF (100mL)中的搅拌混合物中逐滴添加含2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(28.4g, 126.8mmol)的THF(50mL)。将所得反应混合物在0℃下搅拌30min,然后在0℃下逐滴添加含中间体168(6.0g,42.25mmol)的干燥THF(50mL)。将反应混合物在室温下搅拌18h,然后用冰水(100mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3 x 60mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并真空蒸发。将残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)来纯化,用15%乙酸乙酯/己烷洗脱产物,得到中间体169(10.0g,84.0%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ5.65(s,2H),4.14(q, J=6.0Hz,4H),2.63(t,J=

7.6Hz,4H),2.14(s,6H),1.28(m,10H)。

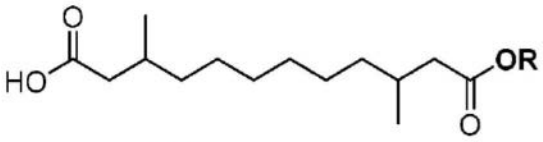
[1079] 向中间体169(10.0g,35.5mmol)于乙酸乙酯(100mL)中的溶液中添加钯/碳(10%w/w,2.5g),并且将所得悬浮液抽真空并用H_2再填充三次。在氢气球压力下,将反应混合物在室温下搅拌12h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯(200mL)洗涤。减压浓缩滤液,得到呈无色油状物的中间体170(9.2g,91%),其未经进一步纯化即用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ4.14(q,J=6.0Hz,4H),2.30(dd,J=14.6,6.0Hz,2H),2.10(dd,J=14.9,7.4Hz,2H),1.96(bs,2H),1.27(m,8H),1.2(t,6H),0.94(d,J=6.6Hz,6H)。

[1080] 在室温下,向中间体170(9.3g,32.5mmol)于THF(75mL)、EtOH(75 mL)和水(75ml)中的溶液中添加NaOH(5.5g,137.5mmol),然后将反应混合物在室温下搅拌12h。蒸发反应混合物以去除有机溶剂,然后通过添加1N HCl溶液将其酸化(直到酸性pH),并用乙酸乙酯(3x75mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发,得到呈灰白色固体状的中间体171(7.8g,定量),其未经进一步纯化即用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.35- 2.30(m,2H),2.22-2.2.12(m,2H),1.97(bs,2H),1.34-1.25(m,8H),0.99-0.97(d, J=6.4Hz,6H)。

[1081] 向中间体171(7.8g,33.91mmol)和中间体112(12.61g,20.33mmol)于 DCM(80mL)中的搅拌溶液中添加4-(二甲氨基)吡啶(DMAP,4.13g,33.91 mmol),然后添加EDC·HCl(12.88g,67.8mmol),并将反应混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物真空蒸发。将残余物通过柱色谱法使用硅胶(100-200 目)来纯化,用10%-12%乙酸乙酯/己烷洗脱产物,得到中间体172(8.5g,15%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.36-5.29(m,5H),4.31(dd,J=12.0,4.4Hz,2H),4.17(dd,J=12.0,4.4Hz,2H),2.33(t,J=12.0,7.6Hz,6H),2.21-2.12 (m,2H),2.02-1.98(m,10H),1.63-1.61(m,4H),1.44-1.29(m,48H),0.97(dd, J=14.0Hz,6.4Hz,6H),0.88(t,J=6.4Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ 177.95(1C),173.27(2C),172.25(1C),130.03(2C),129.72(2C),68.89(1C), 62.17(2C),41.67(1C),41.33(1C),36.61(2C),34.05(2C),31.91(2C),30.33- 29.11(21C),27.24(2C),27.15(1C),24.85(2C),22.68(2C),19.69(1C),19.55 (1C),14.09(2C);MS(ESI,-ve)m/z:831.95(MH-1)。

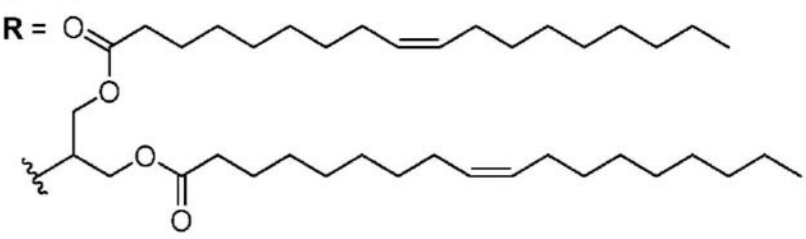
[1082] C12β'βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体174):

[1083] 使用针对合成中间体172所述的程序,由辛-1,8-二酸和中间体112制备化合物中间体173和中间体174:



中间体**173: R = H**

[1084] 中间体**174: R =**

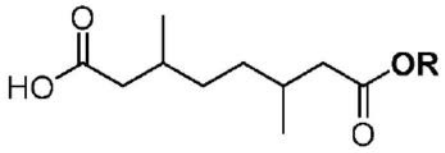


[1085] C12β'βMe-酸(中间体173)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.83(bs,1H), 2.36(ddd,J=15.5,9.6,6.3Hz,2H),2.18-1.81(m,4H),1.33-1.14(m,12H),0.98 (d,J=6.4Hz,6H);MS(ESI,-ve)m/z:257.29(M-1)。

[1086] C12β'βMe-酸-2-TG-油酸酯(Int-174)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.35- 5.29(m,5H),4.32(dd,J=11.6Hz,4.0Hz,2H),4.18(dd,J=11.6,6.0Hz,2H), 2.38-2.30(m,6H),2.18-1.96(m,11H),1.30-1.27(m,56H),0.98-0.96(m,13H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ178.84(1C),173.31(2C),172.37(1C),130.03 (2C),129.73(2C),68.85(1C),62.19(2C),41.71(1C),41.48-19.57(39C),14.13 (2C);MS(ESI,+ve)m/z:878.82(M+18),861.15(M+1)。

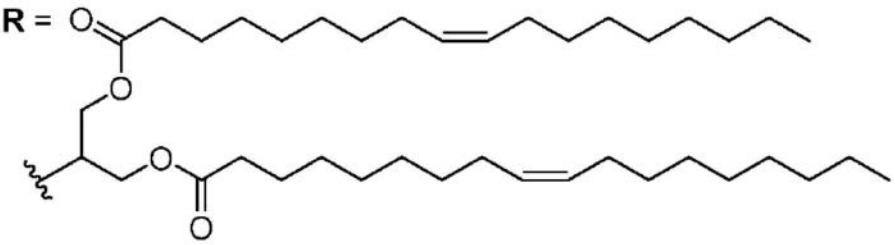
[1087] C8β'βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体176):

[1088] 使用针对合成中间体172所述的最后四个程序,由己-2,5-二酮和中间体 112制备化合物中间体173和中间体174:



中间体 **175: R = H**

[1089] 中间体 **176: R =**

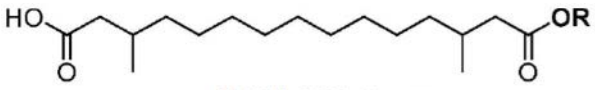


[1090] C8β'βMe-酸(中间体175)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.36(ddd,J=15.5, 9.6,6.3Hz,2H),2.23(m,2H),1.97(m,2H),1.27(t,J=7.1Hz,4H),0.98(d,J= 6.4Hz,6H)。

[1091] C8β'βMe-酸-2-TG-油酸酯(Int-176)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.37(m, 5H),4.32(dd,J=12.1Hz,4.4Hz,2H),4.17(dd,J=12.6,6.0Hz,2H),2.33(t,J =7.6Hz,6H),2.18(m,2H)2.06-1.94(m,8H),1.60(m,4H),1.30(m,46H),0.98 (d,J=6.4Hz,6H),0.90(t,J=6.8Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ177.85 (1C),173.27(2C),172.08(1C),130.02(2C),129.71(2C),68.96(1C),62.15(2C), 41.65(1C),41.44-41.36(4C),34.04(2C),33.83(1C),31.91(2C),30.46-30.31 (2C),29.78-29.11(14C),27.23(2C),27.18(2C),24.85(2C),22.67(2C),19.78- 19.47(2C),14.08(2C);MS(ESI,-ve)m/z:803.98(M-1)。

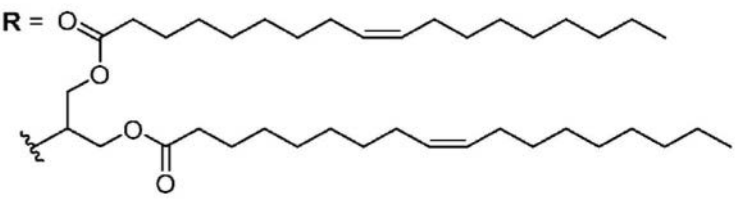
[1092] C15β'βMe-酸-2-TG-油酸酯(中间体238):

[1093] 使用针对合成中间体172所述的程序,由十一烷-1,11-二酸和中间体112 制备化合物中间体237和中间体238:



中间体 **237: R = H**

[1094] 中间体 **238: R =**



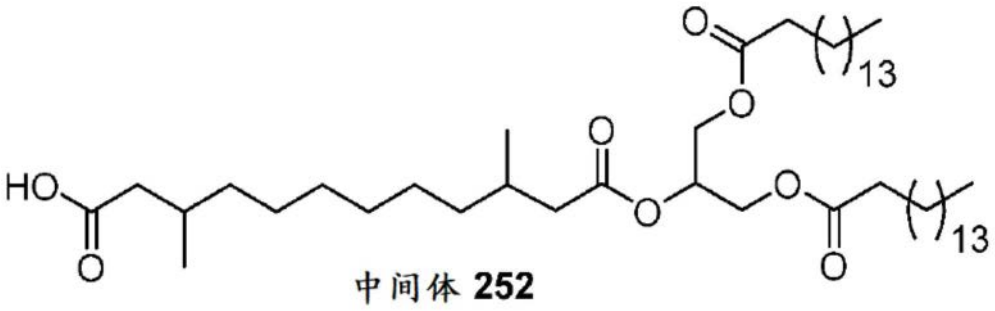
[1095] C15β'βMe-酸(Int-237)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.30-2.20(m,2H), 2.13(s,2H),2.0(bs,2H),1.40-1.30(m,18H),1.00(d,J=6.6Hz,6H);MS(ESI, -ve)m/z:299.35(M-1)。

(ESI,+ve)m/z:301.37(M+1)。

[1096] C15β'βMe-酸-2-TG-油酸酯(Int-238)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.36- 5.29(m,5H),4.31(dd,J=12.0,4.0Hz,2H),4.17(dd,J=12.0,4.0Hz,2H),2.44 -2.31(m,6H),2.19-2.11(m,2H),2.04-1.98(m,10H),1.63-1.61(m,10H), 1.32-1.28(m,52H),0.97(dd,J=14.0Hz,6.4Hz,6H),0.90(t,J=6.4Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.24(3C),172.33(1C),130.01(2C),129.71 (2C),68.87(1C),62.19(2C),41.71(1C),41.41(1C),36.70(1C),34.05(2C),31.91 (2C),30.37(1C),30.17(1C),29.78-29.11(23C),27.23(2C),27.19(2C),26.93 (1C),24.85(2C),22.68(2C),19.68(2C),14.08(2C);MS(ESI,-ve)m/z:902.04 (M-1)。(ESI,+ve)m/z:921.07(M+18)。

[1097] C12β'βMe-酸-2-TG(中间体252):

[1098] 使用针对合成中间体172所述的程序,由中间体173和中间体2制备化合物中间体252:

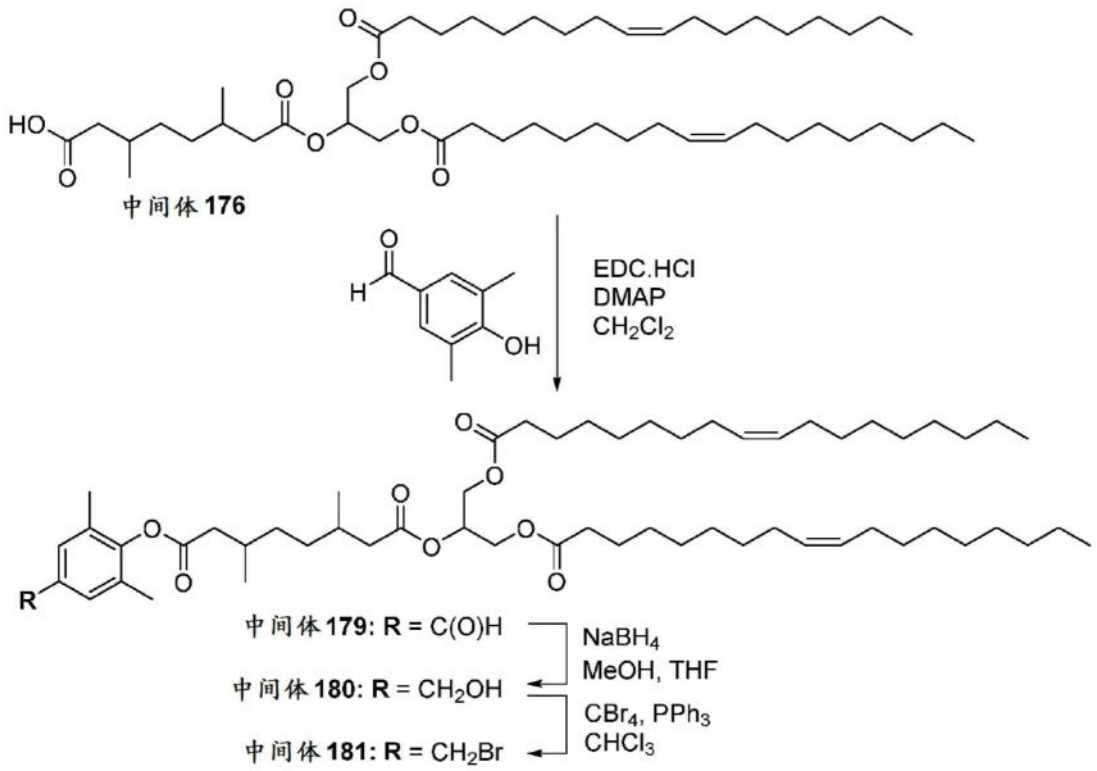
[1099] 

中间体 252

[1100] C12β'βMe-酸-2-TG(中间体252)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.32(p,J= 4.7Hz,1H),4.33(dd,J=11.9,4.3Hz,2H),4.19(dd,J=12.0,6.0Hz,2H),2.44 -2.28(m,6H),2.26-2.10(m,2H),2.02-1.95(m,2H),1.65(p,J=7.1Hz,6H), 1.32(s,58H),1.05(dd,J=10.8Hz,6.8Hz,6H),0.94(t,J=6.4Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ178.90(1C),173.35(2C),172.38(1C),68.80(2C), 62.15(2C),41.69(1C),41.48(1C),36.66(1C),36.63(1C),34.05(2C),31.94(2C), 30.34(1C),30.13(1C),29.71-29.13(21C),26.87(2C),24.86(2C),22.71(2C), 19.68(1C),19.56(1C),14.14(2C);MS(ESI,-ve)m/z:808.14(M-1)。(ESI,+ve) m/z:827.10(M+18)。

[1101] DMPHB-C8β'βMe-溴化物-2-TG-油酸酯(中间体181):

[1102]



[1103] 方案47.中间体181的合成。

[1104] 将4-(二甲氨基)吡啶(DMAP,0.431g,2.33mmol)和EDC·HCl(1.35g, 4.66mmol)添加到中间体176(3.0g,2.44mmol)和4-羟基-3,5-二甲基苯甲醛 (0.533g,2.33mmol)于CH_2Cl_2(30mL)中的溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌2h。减压浓缩反应混合物,得到中间体179(3.5g,定量),其未经进一步纯化用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.94(s,1H),7.62(s,2H), 5.36(d,J=16.8Hz,5H),4.33(dd,J=7.6,6.0Hz,2H),4.19(dd,J=7.8,5.5Hz, 2H),2.66(m,1H),2.47(m,2H),2.37(t,J=7.2Hz,5H),2.18(s,6H)2.02(m,8H)1.63(m,4H),1.31(m,46H),1.10(d,J=6.9Hz,3H),0.98(d,J=6.8Hz,3H),0.92 (t,J=6.8Hz,6H)。

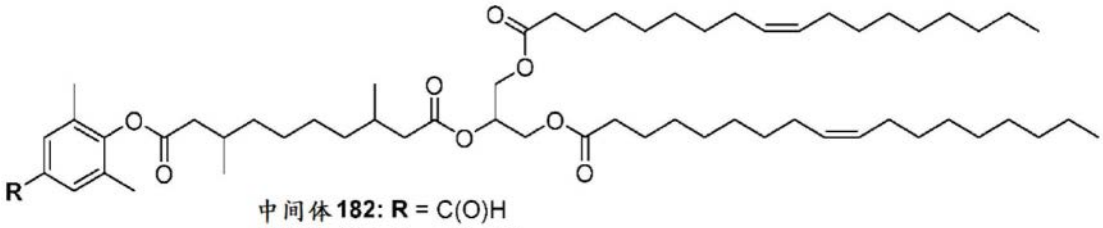
[1105] 在0℃下,将硼氢化钠(0.139g,2.04mmol)分批添加到中间体179(3.5 g,2.04mmol)于甲醇(10mL)和THF(20mL)中的溶液中,并将所得混合物在 0℃下搅拌10min。通过添加1N HCl(10mL)将反应混合物酸化至pH 4,并用乙酸乙酯(3x 75mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过柱色谱法,用7%-10%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化,得到中间体180 (2.6g,75%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.09(s,2H),5.36(d,J=17.3Hz, 5H),4.63(s,2H),4.33(dd,J=7.6,6.0Hz,2H),4.19(dd,J=7.8,5.5Hz,2H),2.66(m,1H),2.47(m,2H),2.37(t,J=7.2Hz,5H),2.18(s,6H)2.02(m,8H)1.59(m, 4H),1.31(m,46H),1.10(d,J=6.9Hz,3H),0.98(d,J=6.8Hz,3H),0.90(t,J= 6.8Hz,6H)。

[1106] 在室温下,将四溴化碳(1.32g,2.15mmol)和三苯基膦(1.25g,2.58mmol) 添加到含中间体180(1.5g,0.860mmol)的$CHCl_3$(15mL)中。将反应物在70℃下搅拌2h。蒸发反应混合物。将残余物通过柱色谱法,使用硅胶(100-200目) 来纯化,用7%-7.5%乙酸乙酯/己烷洗脱产物,得到呈无色液体状的中间体 181(500mg,31%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.12(s,2H),5.42-5.27(m, 5H),4.44(s,2H)4.34(dd,J=12.6Hz,J=4.4Hz,2H),4.19(dd,J=12.6Hz,J =4.4Hz,2H),2.66(m,1H),2.47(m,2H),2.33(t,J=7.2Hz,5H),2.18(s,6H)

2.02(m,8H)1.59(m,4H),1.31(m,46H),1.10(d,J＝6.9Hz,3H),0.98(d,J＝6.8 Hz,3H),0.90(t,J＝6.8Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.21(2C), 172.07(1C),170.60(1C),148.31(1C),135.12(1C),130.70(1C),130.04(2C), 129.72(2C),129.33(1C),69.00(1C),62.15(2C),41.65(1C),34.00(2C),33.97 (1C),33.87(1C),33.81(1C),33.06(1C),31.91(2C),30.56(1C),30.50(1C),30.39 (1C),30.33(1C),29.78-29.12(18C),27.24(2C),24.85(2C),22.68(2C),19.90 (1C),19.71(1C),16.48(2C),14.10(2C);MS(ESI,+ve)m/z:1019.04(M+18)。

[1107] DMPHB-C10β'βMe-溴化物-2-TG-油酸酯(中间体184):

[1108] 使用针对合成中间体181所述的程序,由中间体172制备化合物中间体 182、中间体183和中间体184:

[1109] 

中间体**182**: **R** = C(O)H
中间体**183**: **R** = CH_2OH
中间体**184**: **R** = CH_2Br

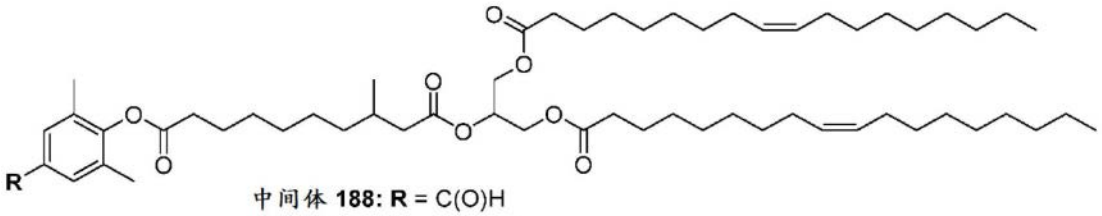
[1110] DMPHB-C10β'βMe-醛-2-TG-油酸酯(中间体182)^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ9.94(s,1H),7.63(s,2H),5.36(m,5H),4.33(dd,J＝7.6,6.0Hz,2H), 4.19(dd,J＝7.8,5.5Hz,2H),2.68(m,1H),2.48(m,2H),2.37(t,J＝7.2Hz,5H), 2.18(s,6H)2.02(m,8H)1.64(m,4H),1.32(m,50H),1.09(d,J＝6.9Hz,3H), 0.99(d,J＝6.8Hz,3H),0.92(t,J＝6.8Hz,6H)。

[1111] DMPHB-C10β'βMe-OH-2-TG-油酸酯(中间体183)^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ7.09(s,2H),5.36(m,5H),4.63(s,2H),4.33(dd,J＝7.6,6.0Hz,2H), 4.19(dd,J＝7.8,5.5Hz,2H),2.66(m,1H),2.47(m,2H),2.37(t,J＝7.2Hz,5H), 2.17(s,6H),2.02(m,8H),1.58(m,4H),1.29(m,50H),1.08(d,J＝6.9Hz,3H), 0.96(d,J＝6.8Hz,3H),0.91(t,J＝6.8Hz,6H)。

[1112] DMPHB-C10β'βMe-溴化物-2-TG-油酸酯(中间体184)^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ7.13(s,2H),5.38(m,5H)4.46(s,2H),4.32(dd,J＝12.0,4.2Hz,2H), 4.19(dd,J＝11.8,6.0Hz,2H),2.66(m,1H),2.47(m,2H),2.33(t,J＝7.2Hz, 5H),2.18(s,6H),2.02(m,8H),1.65(m,4H),1.26(m,50H),1.10(d,J＝6.4Hz, 3H),0.98(d,J＝20Hz,3H),0.90(t,J＝6.8Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$) δ173.21(2C),172.07(1C),170.60(1C),148.31(1C),135.12(1C),130.70(1C), 130.04(2C),129.72(2C),129.33(1C),69.00(1C),62.15(2C),41.65(1C),34.00 (2C),33.97(1C),33.87(1C),33.81(1C),33.06(1C),31.91(2C),30.56(1C),30.50(1C),30.39(1C),30.33(1C),29.78-29.12(20C),27.24(2C),24.85(2C),22.68 (2C),19.82(1C),19.53(1C),16.46(2C),14.08(2C);MS(ESI,+ve)m/z:1049.04 (M+18)。

[1113] DMPHB-C10βMe-溴化物-2-TG-油酸酯(中间体189):

[1114] 使用针对合成中间体181所述的程序,由中间体187制备化合物中间体188、中间体189和中间体190:

[1115] 

中间体 **188**: **R** = C(O)H
中间体 **189**: **R** = CH_2OH
中间体 **190**: **R** = CH_2Br

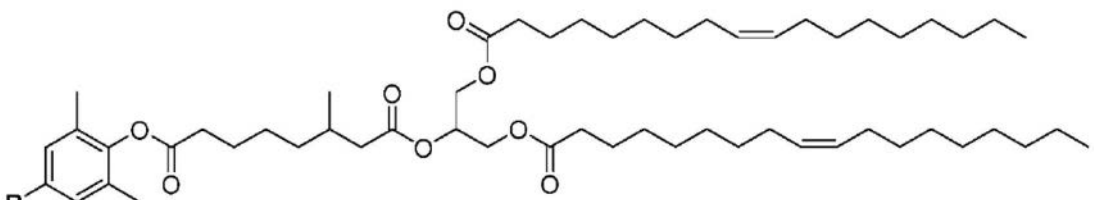
[1116] DMPHB-C10βMe-醛-2-TG-油酸酯(中间体188) ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ9.96(s,1H),7.64(s,2H),5.38-5.32(m,5H),4.33(dd,J=11.9,4.3Hz, 2H),4.19(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.67(t,J=7.0Hz,2H),2.37(dt,J=14.9, 6.8Hz,5H),2.20(s,6H),2.18(m,2H),2.05-2.02(m,8H),1.83(t,J=7.5Hz,2H), 1.65-1.59(m,4H),1.47-130(m,48H),0.98(d,J=6.8Hz,3H),0.92(t,J=6.8Hz, 6H)。

[1117] DMPHB-C10βMe-OH-2-TG-油酸酯(中间体189) ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ7.11(s,2H),5.42-5.31(m,5H),4.65(s,2H),4.33(dd,J=11.9,4.7Hz, 2H),4.19(dd,J=12.2,6.1Hz,2H),2.63(t,J=7.4Hz,2H),2.37(dt,J=14.9, 6.8Hz,5H),2.18(s,6H),2.16(m,2H),2.05-2.02(m,8H),1.83(t,J=7.5Hz,2H), 1.65-1.59(m,4H),1.47-130(m,48H),0.98(d,J=6.8Hz,3H),0.92(t,J=6.8Hz, 6H)。

[1118] DMPHB-C10βMe-溴化物-2-TG-油酸酯(中间体190) ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ7.13(s,2H),5.38-5.32(m,5H),4.46(s,2H),4.33(dd,J=12.6Hz,J= 4.4Hz,2H),4.19(dd,J=12.6Hz,J=4.4Hz,2H),2.63(t,J=7.4Hz,2H),2.37 (dt,J=14.9,6.8Hz,5H),2.18(s,6H),2.16(m,2H),2.05-2.02(m,8H),1.83(t,J =7.5Hz,2H),1.65-1.59(m,4H),1.47-1.30(m,48H),0.98(d,J=6.8Hz,3H), 0.92(t,J=6.8Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$) δ173.26(2C),172.27(1C), 171.31(1C),148.23(1C),135.08(1C),130.70(2C),130.02(2C),129.71(2C), 129.31(2C),68.83(1C),62.14(2C),41.65(1C),36.60(1C),34.02(2C),33.16 (1C),31.91(2C),30.30-29.11(21C),27.22(2C),26.76(1C),25.63(1C),25.06(1C),24.83(2C),22.69(2C),19.52(1C),16.38(2C),14.13(2C);MS(ESI,+ve) m/z:1033.16(M+18)。

[1119] DMPHB-C8βMe-溴化物-2-TG-油酸酯(中间体205):

[1120] 使用针对合成中间体181所述的程序,由中间体178制备化合物中间体 203、中间体204和中间体205:

[1121] 

中间体 **203**: **R** = C(O)H
中间体 **204**: **R** = CH_2OH
中间体 **205**: **R** = CH_2Br

[1122] DMPHB-C8βMe-醛-2-TG-油酸酯(中间体203) ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ9.96(s,1H),7.64(s,2H),5.36(m,5H),4.36(dd,J=7.6,6.0Hz,2H),4.20(dd, J=7.8,5.5Hz,2H),2.71(dt,J=21.3,8.1Hz,1H),2.48(m,2H),2.35(t,J=7.6 Hz,5H),2.25(s,6H),2.03(m,8H),

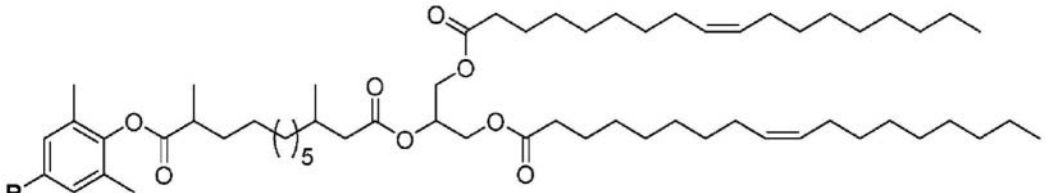
1.64(t,J＝7.3Hz,4H),1.49-1.26(m,46H), 1.18(t,J＝7.2Hz,2H),0.99(d,J＝6.6Hz,3H),0.91(t,J＝6.6Hz,6H)。

[1123] DMPHB-C8βMe-OH-2-TG-油酸酯(中间体204) ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ7.09(s,2H),5.36(m,5H),4.64(d,J＝5.6Hz,2H),4.33(dd,J＝7.6,6.0 Hz,2H),4.18(dd,J＝7.8,5.5Hz,2H),2.64(t,J＝12Hz,1H),2.47(m,2H),2.39 (m,5H),2.16(s,6H),2.03(q,J＝6.5Hz,8H),1.62(d,J＝17.5Hz,4H),1.31- 1.28(m,46H),1.08(d,J＝6.9Hz,2H),0.98(d,J＝6.7Hz,3H),0.90(t,J＝6.7 Hz,6H)。

[1124] DMPHB-C8βMe-溴化物-2-TG-油酸酯(中间体205) ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ7.02(s,2H),5.36(d,J＝16.0Hz,4H),5.30(s,1H),4.44(s,2H),4.34 (dd,J＝12.0,4.0Hz,2H),4.19(dd,J＝12.0,6.0Hz,2H),2.64(t,J＝14.8Hz, 2H),2.39(m,4H),2.14(s,6H),2.03(d,J＝5.6Hz,7H),1.80(s,2H),1.62(t,J＝ 20.4Hz,15H),1.48-1.28(m,38H),0.98(d,J＝6.4Hz,2H),0.90(m,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$) δ173.26(2C),172.13(1C),171.17(1C),148.24(1C), 135.13(1C),130.70(2C),130.05(2C),129.73(2C),129.34(2C),68.96(1C),62.15(2C),41.60(1C),36.26(1C),34.05(2C),33.92(1C),33.13(1C),31.93(2C), 30.18(1C),29.79-29.13(16C),27.25(2C),27.20(1C),26.57(1C),25.18(1C), 24.86(2C),22.71(2C),19.49(1C),19.25(1C),16.39(2C),14.14(2C);MS(ESI, +ve)m/z:1004.94(M+18)。

[1125] DMPHB-C12α'βMe-溴化物-2-TG-油酸酯(中间体241)：

[1126] 使用针对合成中间体181所述的程序,由中间体231制备化合物中间体 239、中间体240和中间体241：

[1127] 

中间体 **239:** R = C(O)H
中间体 **240:** R = CH_2OH
中间体 **241:** R = CH_2Br

。

[1128] DMPHB-C12α'βMe-醛-2-TG-油酸酯(中间体239) ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ9.96(s,1H),7.64(s,2H),5.42-5.30(m,5H),4.33(dd,J＝11.9,4.3Hz, 2H),4.1(dd,J＝11.9,6.0Hz,2H),2.80(t,J＝7.6Hz,1H),2.32(t,J＝7.2Hz, 5H),2.26(s,6H),2.13(m,2H),2.05(m,8H),1.91(m,2H),1.64(m,7H),1.48(m, 2H),1.34(m,50H),0.98(d,J＝6.8Hz,3H),0.92(t,J＝6.8Hz,6H)。

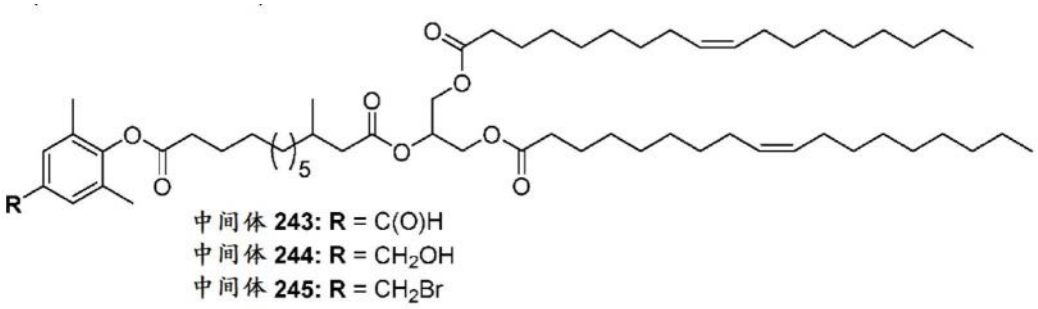
[1129] DMPHB-C12α'βMe-OH-2-TG-油酸酯(中间体240) ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ7.12(s,2H),5.42-5.30(m,5H),4.64(s,2H),4.33(dd,J＝11.9,4.7Hz, 2H),4.20-4.19(dd,J＝12.2,6.1Hz,2H),2.80(t,J＝7.6Hz,1H),2.32(t,J＝7.2 Hz,5H),2.26(s,6H),2.13(m,2H),2.05(m,8H),1.91(m,2H),1.64(m,7H),1.48 (m,2H),1.34(m,50H),0.98(d,J＝6.8Hz,3H),0.92(t,J＝6.8Hz,6H)。

[1130] DMPHB-C12α'βMe-溴化物-2-TG-油酸酯(中间体241) ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ7.13(s,2H),5.42-5.30(m,5H),4.46(s,2H),4.33(dd,J＝11.9,4.7Hz, 2H),4.20-4.19(dd,J＝

12.2,6.1Hz,2H),2.80(t,J=7.6Hz,1H),2.32(t,J=7.2 Hz,5H),2.26(s,6H),2.13(m,2H),2.05(m,8H),1.91(m,2H),1.64(m,7H),1.48 (m,2H),1.34(m,50H),0.98(d,J=6.8Hz,3H),0.92(t,J=6.8Hz,6H);^{13}C NMR (101MHz,$CDCl_3$)δ174.33(1C),173.31(2C),172.37(1C),148.23(1C),135.02 (1C),130.74(1C),130.04(2C),129.74(2C),129.39(3C),68.82(1C),62.19(2C), 41.72(1C),39.79(1C),36.72(1C),34.06(2C),33.67(1C),33.25(1C),31.95(2C), 30.40(1C),29.81-29.13(21C),27.44(1C),27.21(2C),26.95(1C),24.87(2C), 22.74(2C),19.59(1C),17.47(1C),16.49(2C),14.18(2C);MS(ESI,+ve)m/z:1077.01(M+18)。

[1131] DMPHB-C12βMe-溴化物-2-TG-油酸酯(中间体245):

[1132] 使用针对合成中间体181所述的程序,由中间体236制备化合物中间体 243、中间体244和中间体245:

[1133] 

中间体 **243: R** = C(O)H
中间体 **244: R** = CH_2OH
中间体 **245: R** = CH_2Br

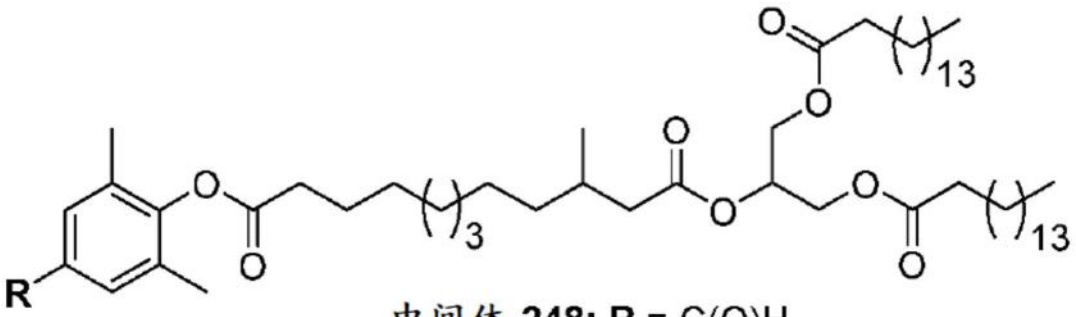
[1134] DMPHB-C12βMe-醛-2-TG-油酸酯(中间体243)^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ9.96(s,1H),7.64(s,2H),5.45-5.28(m,5H),4.33(dd,J=11.9,4.3Hz, 2H),4.19(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.67(t,J=7.0Hz,2H),2.37(dt,J=14.9, 6.8Hz,5H),2.26(s,6H),2.13(m,2H),2.05(m,8H),1.83(q,J=7.5Hz,2H), 1.63(t,J=7.0Hz,4H),1.48(m,2H),1.34(m,50H),0.97(d,J=6.4Hz,3H),0.92 (t,J=6.4Hz,6H)。

[1135] DMPHB-C12βMe-OH-2-TG-油酸酯(中间体244)^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ7.11(s,2H),5.45-5.27(m,5H),4.66(d,J=2.5Hz,2H),4.33(dd,J= 11.9,4.3Hz,2H),4.17(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.67(t,J=7.0Hz,2H),2.37 (dt,J=14.9,6.8Hz,5H),2.19(s,6H),2.20-2.00(m,10H),1.83(q,J=7.5Hz, 2H),1.63(t,J=7.0Hz,4H),1.48(m,2H),1.34(m,50H),0.97(d,J=6.4Hz,3H), 0.92(t,J=6.4Hz,6H)。

[1136] DMPHB-C12βMe-溴化物-2-TG-油酸酯(中间体245)^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ7.13(s,2H),5.42-5.31(m,5H),4.46(s,2H),),4.33(dd,J=11.9,4.3 Hz,2H),4.19(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.63(t,J=7.0Hz,2H),2.37(dt,J=14.9, 6.8Hz,5H),2.17(s,6H),2.05(m,10H),1.90(dq,J=15.0,7.5Hz,2H),1.63(tt, J=15.7,7.0Hz,4H),1.47(m,2H),1.30(m,50H),0.97(d,J=6.4Hz,3H),0.92 (t,J=6.4Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.31(2C),172.37(1C), 171.42(1C),148.27(1C),135.08(1C),130.74(2C),130.05(2C),129.74(2C), 129.35(2C),68.82(1C),62.19(1C),41.72(1C),36.71(1C),34.06(2C),33.23 (1C),31.95(2C),30.39(1C),29.81-29.13(24C),27.26(2C),27.21(1C),25.15(1C),24.87(2C),22.74(2C),19.59(1C),16.42(2C),14.18(2C);MS(ESI,+ve) m/z:1062.98(M+18)。

[1137] DMPHB-C12βMe-溴化物-2-TG(中间体250):

[1138] 使用针对合成中间体181所述的程序，由中间体247制备化合物中间体 248、中间体249和中间体250：

[1139] 

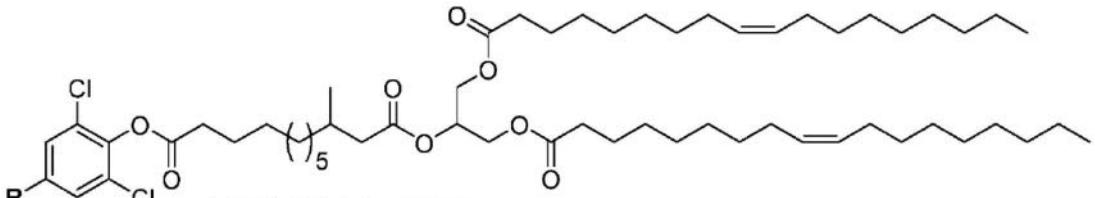
中间体 **248: R** = C(O)H
中间体 **249: R** = CH_2OH
中间体 **250: R** = CH_2Br

[1140] DMPHB-C12βMe-醛-2-TG(中间体248) ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.96 (s,1H),7.65(s,1H),7.30(s,1H),5.37-5.27(m,1H),4.33(dd,J＝11.9,4.3Hz, 2H),4.19(dd,J＝11.9,6.0Hz,2H),2.67(t,J＝7.6Hz,2H),2.36(t,J＝7.2Hz, 2H),2.27(s,6H),1.98(s,1H),1.84(p,J＝7.5Hz,2H),1.71-1.59(m,4H),1.48 (dd,J＝10.3,5.3Hz,2H),1.36-1.30(m,62H),0.98(d,J＝6.8Hz,3H),0.92(t, J＝6.8Hz,6H)。

[1141] DMPHB-C12βMe-OH-2-TG(中间体249) ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 7.12(d,J＝6.4Hz,2H),5.37-5.27(m,1H),4.66(s,2H),4.33(dd,J＝11.9,4.7 Hz,2H),4.19(dd,J＝12.2,6.1Hz,2H),2.64(t,J＝7.4Hz,2H),2.35(t,J＝7.3 Hz,2H),2.19(s,6H),1.98(s,1H),1.83(p,J＝7.5Hz,2H),1.69-1.59(m,4H), 1.48(dd,J＝10.3,5.3Hz,2H),1.29(m,62H),0.98(d,J＝6.8Hz,3H),0.92(t,J ＝6.8Hz,6H)。

[1142] DCPHB-C12βMe-OH-2-TG-油酸酯(中间体255)：

[1143] 使用针对合成中间体181所述的程序，使用4-羟基-3,5-二氯苯甲醛代替 4-羟基-3,5-二甲基苯甲醛，由中间体236制备化合物中间体254和中间体 255：

[1144] 

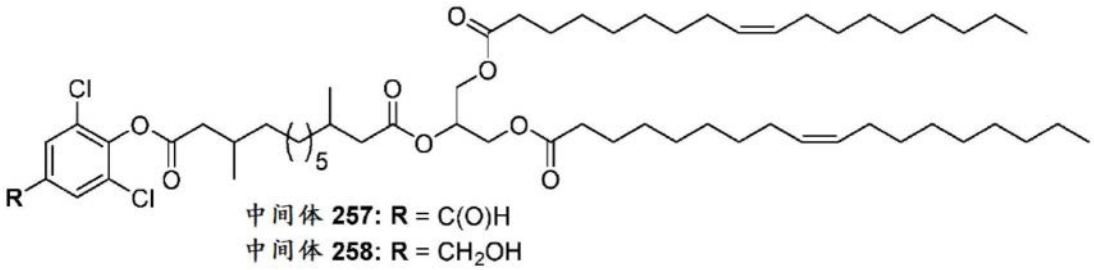
中间体 **254: R** = C(O)H
中间体 **255: R** = CH_2OH

[1145] DCPHB-C12βMe-醛-2-TG-油酸酯(中间体254) ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ9.93(s,1H),7.90(s,2H),5.36-5.30(m,5H),4.32-4.29(dd,J＝11.9,6.0Hz, 2H),4.18-4.14(dd,J＝11.9,6.0Hz,2H),2.73(m,2H),2.34-2.31(m,4H),2.03 (m,9H),1.63(m,6H),1.31(m,54H),0.96(m,9H)。

[1146] DCPHB-C12βMe-OH-2-TG-油酸酯(中间体255) ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ7.41(s,2H),5.39-5.31(m,5H),4.71(s,2H),4.34(dd,J＝11.9,6.0Hz, 2H),4.18(dd,J＝11.9,6.0Hz,2H),2.36(m,4H),2.06(m,9H)1.64(m,4H),1.31 (m,58H),0.93(m,9H)。

[1147] DCPHB-C12β'βMe-OH-2-TG-油酸酯(中间体258)：

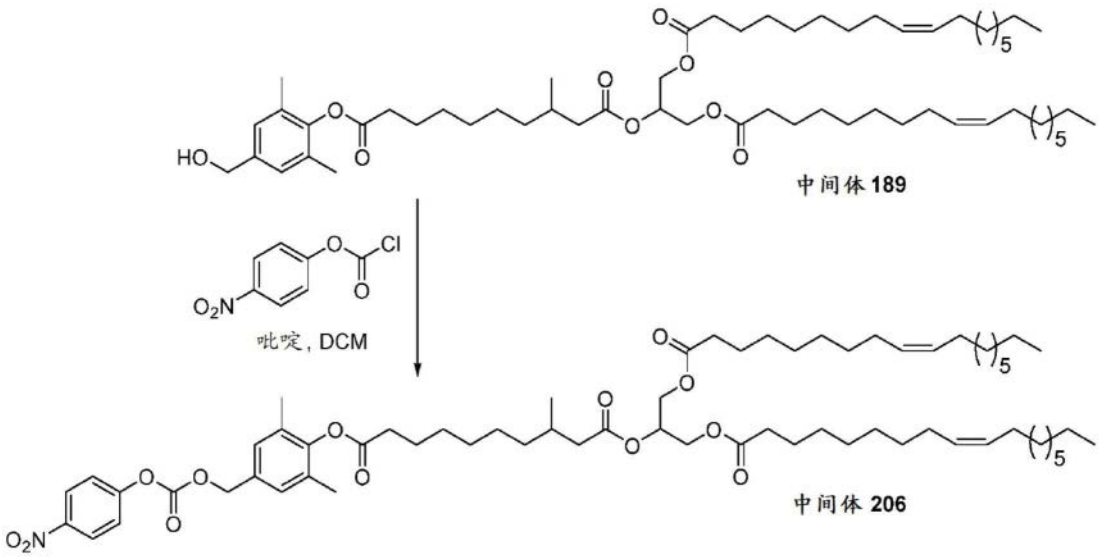
[1148] 使用针对合成中间体181所述的程序，使用4-羟基-3,5-二氯苯甲醛代替 4-羟基-3,5-二甲基苯甲醛，由中间体174制备化合物中间体257和中间体 258：

[1149] 

[1150] DCPHB-C12β'βMe-醛-2-TG-油酸酯(中间体257) ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ9.95(s,1H),7.92(s,2H),5.40-5.32(m,5H),4.35-4.31(dd,J=11.9, 6.0Hz,2H),4.21-4.16(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.72(m,1H),2.55(m,1H),2.36 (m,4H),2.16(m,2H),2.08(m,4H),1.63(m,4H),1.31(m,58H),1.12(m,J=6.8 Hz,3H),0.98(m,J=6.8Hz,3H),0.92(m,6H)。

[1151] DCPHB-C12β'βMe-OH-2-TG-油酸酯(中间体258) ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ7.41(s,2H),5.38-5.32(m,5H),4.71(s,2H),4.34(dd,J=11.9,6.0Hz, 2H),4.18(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.35(m,4H),2.06(m,8H)1.64(m,4H),1.31 (m,59H),1.12(d,J=6.4Hz,3H),0.98(d,J=6.4Hz,3H),0.90(m,6H)。

[1152] CDMPHB-(OPNP)-C10βMe-2-TG-油酸酯(中间体206)：

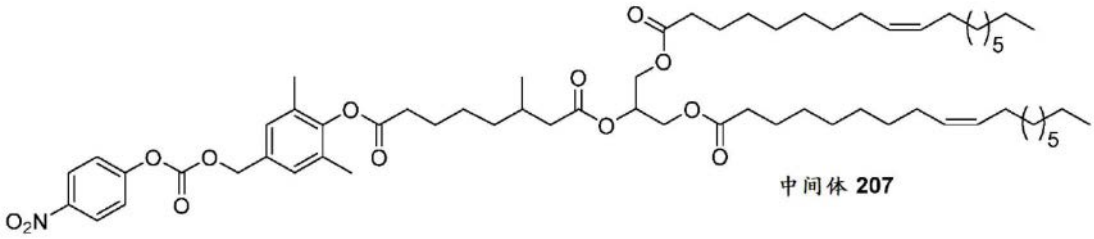
[1153] 

[1154] 方案48.中间体206的合成。

[1155] 在0℃下，将吡啶(0.52mg,6.63mmol)逐滴添加到中间体189(2.4g, 2.21mmol)和4-硝基苯基氯甲酸酯(1.33g,6.63mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中。将所得反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物浓缩，然后用水(50mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(3x50mL)萃取，并且将合并的有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得油状物用硅胶色谱法(9%乙酸乙酯/己烷)纯化，得到呈淡黄色油状物的中间体206(1.5g,53%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ8.33(d,J=9.2Hz,2H),7.44(d,J=9.2Hz,2H),7.19(s,2H) 5.38-5.32(m,5H),5.25(s,2H),4.35(dd,J=12.0,4.4Hz,2H),4.21(dd,J=12.0, 6.0Hz,2H),2.66-2.63(t,J=7.6Hz,2H),2.40(m,4H),2.20(s,6H),2.05(d,J= 5.2Hz,8H),1.84(m,2H),1.61(s,4H),1.46(m,2H),1.33(m,46H),0.98(d,J= 6.4Hz,3H),0.93(t,J=13.2Hz,9H)。

[1156] CDMPHB-(OPNP)-C8βMe-2-TG-油酸酯(中间体207)：

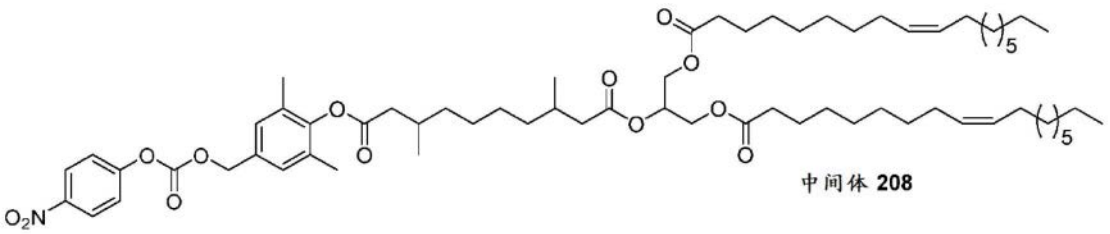
[1157] 使用针对合成中间体206所述的程序，由中间体204制备化合物中间体 207：

[1158] 

[1159] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(d,J＝8.8Hz,2H),7.42(d,J＝8.8Hz, 2H),7.17(s,2H)5.40-5.29(m,5H),5.23(s,2H),4.34(dd,J＝11.9,4.3Hz,2H), 4.19(dd,J＝11.9,5.9Hz,2H),2.66-2.63(m,2H),2.39(m,4H),2.20(s,9H),2.03 (m,8H),1.81(s,2H),1.61(m,6H),1.57(m,2H),1.33(m,40H),0.97(d,J＝6.4Hz, 3H),0.90(t,J＝6.8Hz,6H)；^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.18(2C),172.19 (1C),170.72(1C),155.58(1C),152.44(1C),148.87(1C),145.47(1C),131.57 (1C),130.83(2C),130.03(2C),129.71(2C),129.11(2C),125.26(2C),121.77 (2C),70.55(1C),68.93(1C),62.15(2C),41.66(1C),34.04(2C),33.98(1C),31.90 (2C),30.55(1C),30.30(1C),29.77-29.11(18C),27.23(2C),27.18(1C),24.85 (2C),22.66(2C),19.82(1C),19.54(1C),16.49(2C),14.19(2C)；MS(ESI,+ve)m/z:1108.13(M+18)。

[1160] CDMPHB-(OPNP)-C10β'βMe-2-TG-油酸酯(中间体208)；

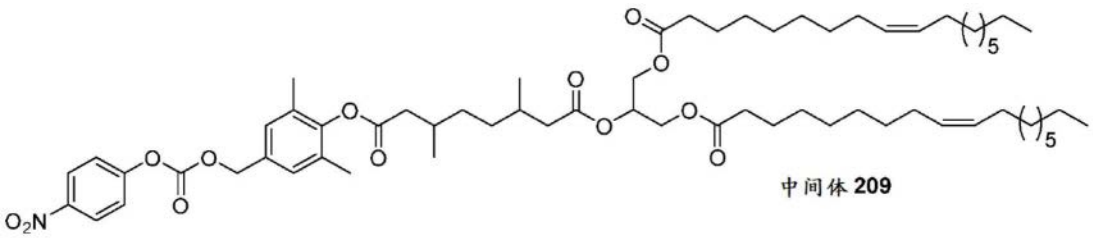
[1161] 使用针对合成中间体206所述的程序，由中间体183制备化合物中间体 208：

[1162] 

[1163] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(d,J＝8.8Hz,2H),7.42(d,J＝8.8Hz, 2H),7.19(s,2H)5.38-5.32(m,5H),5.25(s,2H),4.34(dd,J＝11.9,4.3Hz,2H), 4.19(dd,J＝11.9,5.9Hz,2H),2.64-2.63(m,1H),2.48-2.46(m,2H),2.36(t,J＝ 6.0Hz,5H),2.21(s,6H),2.14(m,2H),2.04(m,6H),1.65(m,4H),1.33(m,50H), 1.09(d,J＝6.4Hz,3H),0.97(d,J＝6.4Hz,3H),0.90(t,J＝6.8Hz,6H)；^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.18(2C),172.19(1C),170.72(1C),155.58(1C), 152.44(1C),148.87(1C),145.47(1C),131.57(1C),130.83(2C),130.03(2C), 129.71(2C),129.11(2C),125.26(2C),121.77(2C),70.55(1C),68.93(1C),62.15 (2C),41.66(1C),34.04(2C),33.98(1C),31.90(2C),30.55(1C),30.30(1C),29.77-29.11(20C),27.23(2C),27.18(2C),24.85(2C),22.66(2C),19.82(1C), 19.54(1C),16.49(2C),14.19(2C)；MS(ESI,+ve)m/z:1150.15(M+18)。

[1164] CDMPHB-(OPNP)-C8β'βMe-2-TG-油酸酯(中间体209)；

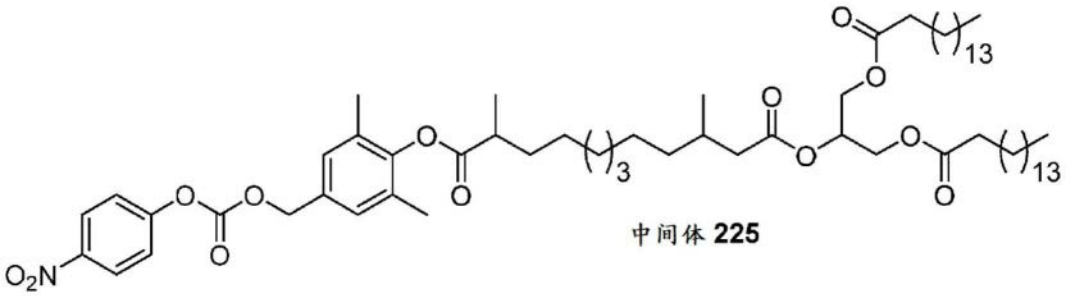
[1165] 使用针对合成中间体206所述的程序，由中间体180制备化合物中间体 209：

[1166] 

[1167] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(d,J=9.2Hz,2H),7.41(d,J=9.2Hz, 2H),7.17(s,2H),5.41-5.30(m,5H),5.23(s,2H),4.34(dd,J=11.9,4.3Hz,2H), 4.19(dd,J=11.9,5.9Hz,2H),2.66-2.61(m,1H),2.48-2.45(m,1H),2.36(t,J =6.0Hz,4H),2.15(s,6H),2.03(m,6H),1.58(m,4H),1.24(m,50H),1.08(d,J =5.2Hz,3H),0.98(d,J=5.2Hz,3H),0.90(t,J=6.8Hz,6H);^{13}C NMR(101 MHz,$CDCl_3$)δ173.20(2C),172.05(1C),170.61(1C),155.58(1C),152.44(1C), 148.84(1C),145.47(1C),131.60(1C),130.81(2C),130.04(2C),129.71(2C), 129.13(2C),125.28(2C),121.78(2C),70.55(1C),69.01(1C),62.13(2C),41.65 (1C),34.04(2C),33.98(1C),31.90(2C),30.55(1C),30.51(1C),29.77-29.11(19C),27.24(2C),27.19(1C),24.85(2C),22.67(2C),19.90(1C),19.71(1C), 16.51(2C),14.20(2C);MS(ESI,+ve)m/z:1122.06(M+18)。

[1168] CDMPHB-(OPNP)-C12a'βMe-2-TG(中间体225):

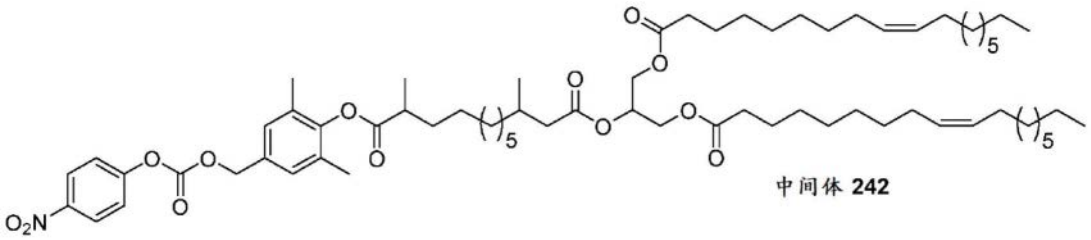
[1169] 使用针对合成中间体206所述的程序,由中间体134制备化合物中间体 225:

[1170] 

[1171] ^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ8.29-8.24(m,2H),7.41-7.35(m,2H),7.14 (s,2H),5.27(m,1H),5.21(s,2H),4.29(dd,J=11.9,3.9Hz,2H),4.14(dd,J= 11.9,6.0Hz,2H),2.74(m,1H),2.33(dd,J=14.8,5.8Hz,1H),2.30(t,J=7.5 Hz,4H),2.16(s,6H),2.12(dd,J=14.8,8.3Hz,1H),1.99-1.81(m,2H),1.66- 1.50(m,5H),1.47-1.17(m,60H),1.35(d,J=7.0Hz,3H),0.93(d,J=6.6Hz, 3H),0.87(t,J=6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ174.4(C),173.4(2C; C),172.4(C),155.7(C),152.6(C),148.9(C),131.6(C),130.9(2C;C),129.3(2C; CH),125.4(2C;CH),121.9(2C;CH),70.7(CH_2),69.0(CH),62.3(2C;CH_2),41.8(CH_2),39.9(CH),36.8(CH_2),34.2(2C;CH_2),33.8(CH_2),32.1(2C;CH_2),30.5 (CH),29.87(CH_2),29.83(6C;CH_2),29.79(4C;CH_2),29.75(2C;CH_2),29.66(2C; CH_2),29.60(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(2C;CH_2),27.5 (CH_2),27.0(CH_2),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),19.7(CH_3),17.5(CH_3),16.6 (2C;CH_3),14.2(2C;CH_3)。

[1172] CDMPHB-(OPNP)-C12a'βMe-2-TG-油酸酯(中间体242);

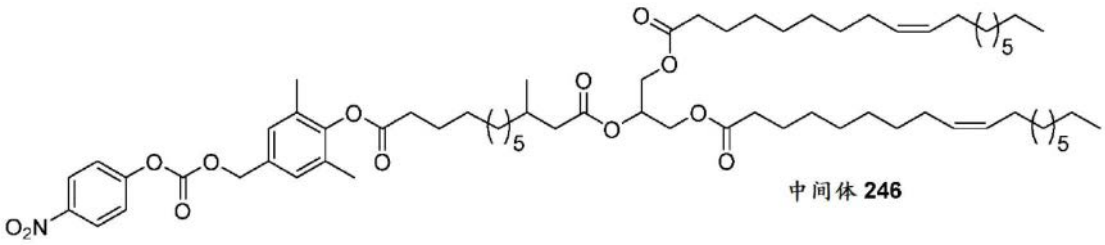
[1173] 使用针对合成中间体206所述的程序,由中间体240制备化合物中间体 242:

[1174] 

[1175] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.29(d,J＝9.2Hz,2H),7.40(d,J＝9.2Hz, 2H),7.27(s,2H),5.35-5.26(m,5H),5.23(s,2H),4.32-4.28(dd,J＝11.9,4.3Hz, 2H),4.18-4.13(dd,J＝11.9,6.0Hz,2H),2.75(m,1H),2.34(t,J＝7.4Hz,5H), 2.17(s,6H),2.03(p,J＝7.2,6.6Hz,8H),1.86(m,2H),1.63(q,J＝7.3Hz,4H), 1.49-1.09(m,57H),0.95(d,J＝6.8Hz,3H),0.89(t,J＝6.8Hz,6H);^{13}C NMR (101MHz,$CDCl_3$)δ173.35(2C),172.38(1C),171.46(1C),155.55(1C),152.46 (1C),148.80(1C),145.42(1C),131.52(1C),130.84(1C),129.19(2C),125.27 (2C),121.78(2C),70.60(1C),68.83(1C),62.17(2C),41.73(1C),36.71(1C), 34.08(2C),31.97(2C),30.39(1C),29.74-29.16(27C),27.24(2C),27.19(2C), 26.76(1C),25.07(1C),24.89(2C),22.74(2C),19.59(1C),16.45(2C),14.17(2C);MS(ESI,+ve)m/z:1178.26(M+18)。

[1176] CDMPHB-(OPNP)-C12βMe-2-TG-油酸酯(中间体246)：

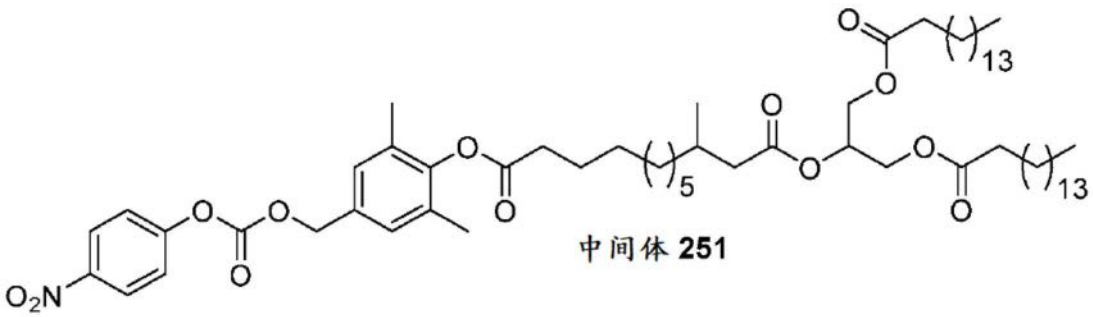
[1177] 使用针对合成中间体206所述的程序,由中间体244制备化合物中间体 246：

[1178] 

[1179] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.32(d,J＝8.7Hz,2H),7.42(d,J＝8.9Hz, 2H),7.19(s,2H),5.38-5.32(m,5H),5.25(s,2H),4.33(dd,J＝12.0,4.4Hz,2H), 4.18(dd,J＝12.0,6.0Hz,2H),2.65(t,J＝7.6Hz,2H),2.35(t,J＝7.4Hz,5H), 2.20(s,6H),2.04(q,J＝6.6Hz,8H),1.83(p,J＝7.5Hz,2H),1.71-1.52(m,4H), 1.52-1.02(m,54H),0.95(d,J＝6.4Hz,3H),0.89(t,J＝6.8Hz,6H);^{13}C NMR (101MHz,$CDCl_3$)δ174.25(1C),173.20(2C),172.26(1C),155.56(1C),152.44 (1C),148.82(1C),145.45(1C),131.55(1C),130.83(1C),130.02(2C),129.71 (2C),129.11(2C),125.27(2C),121.78(2C),70.57(1C),68.88(1C),62.17(2C), 41.70(1C),39.77(1C),36.70(1C),34.04(2C),33.65(1C),31.91(2C),30.36(1C), 29.78-29.11(19C),27.41(1C),27.23(2C),27.19(2C),26.91(1C),24.86(2C), 22.68(2C),19.57(1C),17.37(1C),16.39(2C),14.09(2C);MS(ESI,+ve)m/z:1164.16(M+18)。

[1180] CDMPHB-(OPNP)-C12βMe-2-TG(中间体251)：

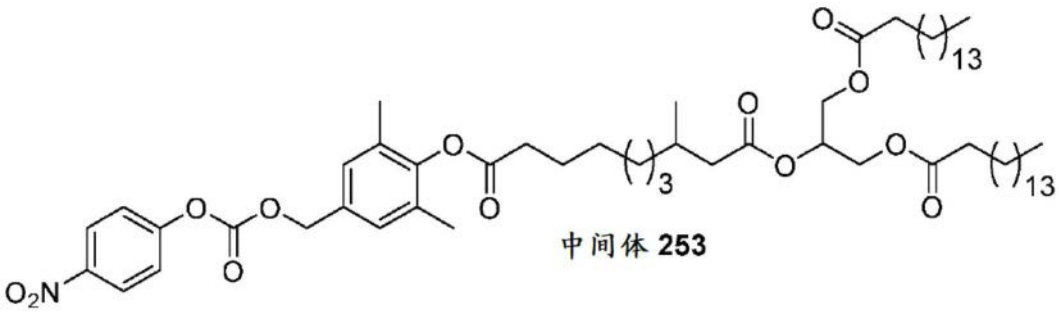
[1181] 使用针对合成中间体206所述的程序,由中间体249制备化合物中间体 251：

[1182] 

[1183] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.32(d,J＝8.7Hz,2H),7.43(d,J＝8.9Hz, 2H),7.20(s,2H),5.32(s,2H),5.26(m,1H),4.33(dd,J＝11.9,4.3Hz,2H),4.19 (dd,J＝11.9,6.0Hz,2H),2.67(t,J＝7.4Hz,2H),2.36(t,J＝7.3Hz,2H),2.22 (s,6H),1.98(m,2H),1.84(m,2H),1.60(m,5H),1.29(m,62H),0.98(d,J＝6.8 Hz,3H),0.92(t,J＝6.8Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.35(2C), 172.38(1C),171.46(1C),155.55(1C),152.46(1C),148.80(1C),145.42(1C), 131.52(1C),130.84(1C),129.19(2C),125.33(2C),121.84(2C),70.60(1C), 68.83(1C),62.17(1C),41.73(1C),36.71(1C),34.08(2C),31.97(2C),30.39(1C),29.74-29.16(27C),26.95(1C),25.15(1C),24.89(2C),22.74(2C),19.59(1C), 16.45(2C),14.17(2C);MS(ESI,+ve)m/z:1112.05(M+18)。

[1184] CDMPHB-(OPNP)-C10βMe-2-TG(中间体253)：

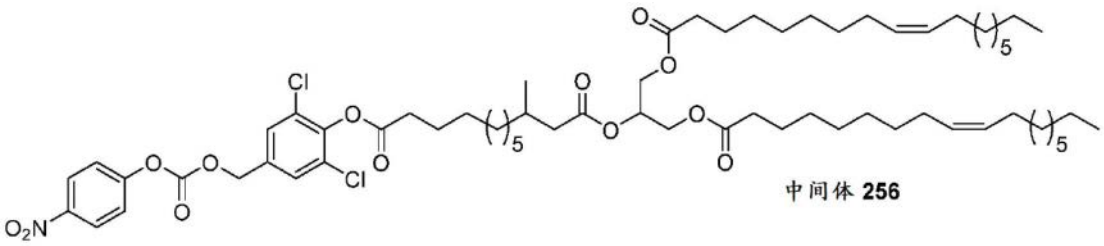
[1185] 使用针对合成中间体206所述的程序,由中间体146制备化合物中间体 253：

[1186] 

[1187] ^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ8.30-8.24(m,2H),7.41-7.35(m,2H),7.15 (s,2H),5.27(m,1H),5.21(s,2H),4.29(dd,J＝12.0,4.1Hz,2H),4.15(dd,J＝11.9, 6.0Hz,2H),2.61(t,J＝7.6Hz,2H),2.33(dd,J＝14.7,5.8Hz,1H),2.31(t,J＝7.4 Hz,4H),2.16(s,6H),2.13(dd,J＝14.7,8.3Hz,1H),1.95(m,1H),1.84-1.74(m, 2H),1.65-1.55(m,4H),1.49-1.16(m,56H),0.94(d,J＝6.6Hz,3H),0.88(t,J＝ 6.9Hz,6H)。

[1188] CDCPHB-(OPNP)-C12βMe-2-TG-油酸酯(中间体256)：

[1189] 使用针对合成中间体206所述的程序,由中间体255制备化合物中间体 256：

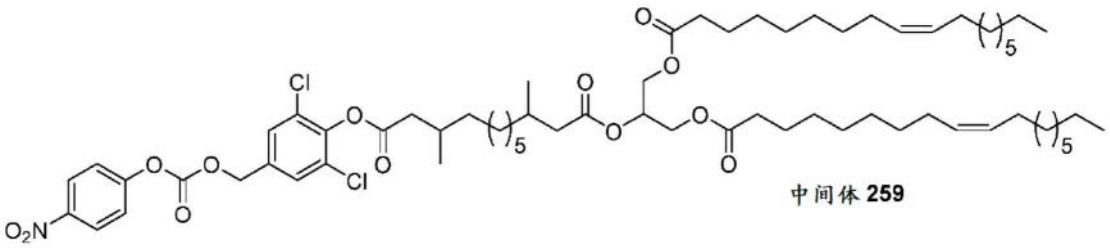
[1190] 

[1191] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.35-8.32(d,J＝8.8Hz,2H),7.49(m,4H), 5.34(m,5H),5.26(s,2H),4.35-4.31(dd,J＝11.9,4.3Hz,2H),4.20-4.16(dd,J＝ 11.9,5.9Hz,2H),

2.73(t,J＝7.6Hz,2H),2.38(m,6H),2.05(m,9H),1.30(m, 58H),0.93(m,9H)。

[1192] CDCPHB-(OPNP)-C12β'βMe-2-TG-油酸酯(中间体259)：

[1193] 使用针对合成中间体206所述的程序,由中间体258制备化合物中间体 259：

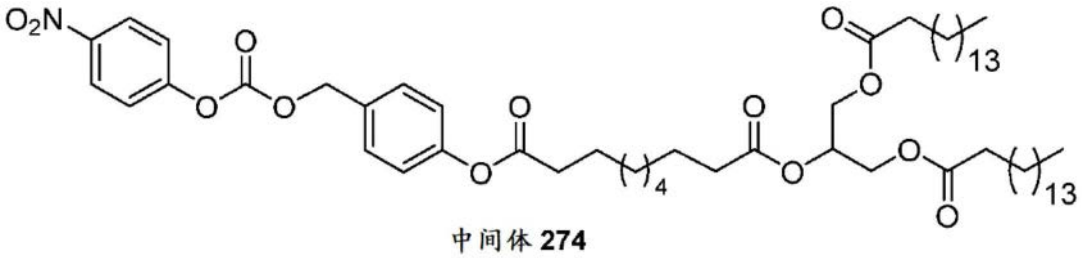
[1194] 

中间体 259

[1195] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.33-8.30(d,J＝9.2Hz,2H),7.51(m,4H), 5.31(m,5H),5.24(s,2H),4.33-4.29(dd,J＝11.9,4.3Hz,2H),4.18-4.11(dd,J＝ 11.9,5.9Hz,2H),2.71(m,1H),2.50(m,1H),2.38(m,6H),2.15(m,2H),2.06(m, 8H),1.30(m,56H),1.11(d,J＝6.4Hz,3H),0.96(d,J＝6.8Hz,3H),0.88(m, 6H)。

[1196] CPHB-(OPNP)-C10-2-TG(中间体274)：

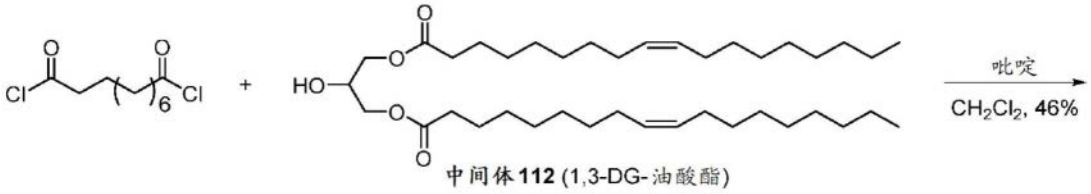
[1197] 使用针对合成中间体206所述的程序,由中间体272制备化合物中间体 274：

[1198] 

中间体 274

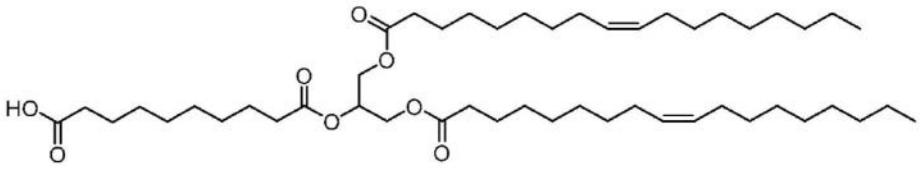
[1199] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.30-8.23(m,2H),7.49-7.43(m,2H),7.41 -7.35(m,2H),7.15-7.09(m,2H),5.28(s,2H),5.26(m,1H),4.30(dd,J＝11.9, 4.3Hz,2H),4.15(dd,J＝11.9,5.9Hz,2H),2.56(t,J＝7.5Hz,2H),2.32(t,J＝ 7.5Hz,2H),2.31(t,J＝7.5Hz,4H),1.79-1.71(m,2H),1.66-1.55(m,6H), 1.45-1.20(m,56H),0.87(t,J＝6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ 173.5(2C;C),173.0(C),172.3(C),155.6(C),152.6(C),151.4(C),145.5(C), 131.8(C),130.2(2C;CH),125.4(2C;CH),122.2(2C;CH),121.9(2C;CH),70.4(CH_2),69.0(CH),62.2(2C;CH_2),34.5(CH_2),34.3(CH_2),34.2(2C;CH_2),32.1 (2C;CH_2),29.82(6C;CH_2),29.78(4C;CH_2),29.75(2C;CH_2),29.6(2C;CH_2), 29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.24(2C;CH_2),29.21(2C;CH_2),29.17(CH_2), 29.11(CH_2),24.98(2C;CH_2),24.96(CH_2),24.94(CH_2),22.8(2C;CH_2),14.3(2C; CH_3)。

[1200] C10-酸-2-TG-油酸酯(中间体275)：



中间体**112** (1,3-DG-油酸酯)

[1201]

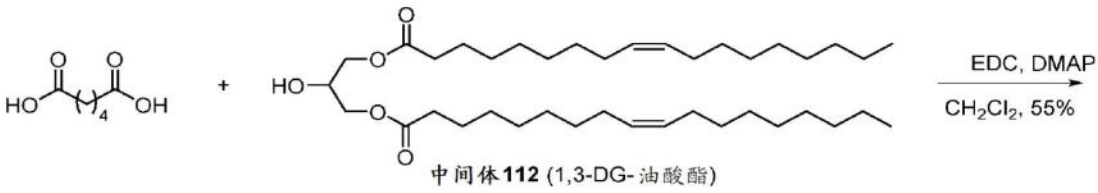


中间体 **275**

[1202] 方案48-A.中间体275的合成。

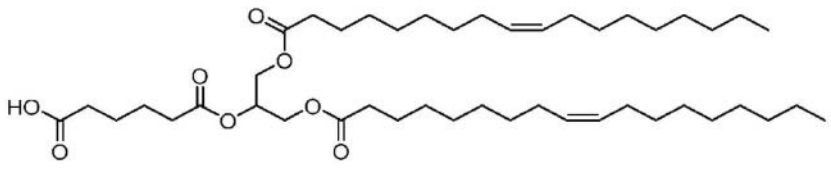
[1203] 将癸二酰氯(0.86mL,4.03mmol)添加到中间体112(500mg,0.81mmol) 和吡啶(0.65mL,8.05mmol)于CH_2Cl_2(5.0mL)中的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌2小时,然后用2N HCl水溶液酸化。真空去除挥发物,并且将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶上的正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,40g,Siliasep 柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度;1:0至2:3)来纯化,得到呈无色油状物的中间体275(298mg,46%)。UPLC4_AP-MS:(BEHβ长酸性70至95):R_t=3.53 min.,96%(ELS)。MS(ESIpos)m/z=822.8(M+H_2O+H)$^+$.1H NMR(400MHz, $CDCl_3$):δ(ppm)=5.40-5.22(m,5H),4.29(dd,J=4.4,11.9Hz,2H),4.14(dd, J=5.9,11.9Hz,2H),2.46-2.26(m,9H),2.06-1.96(m,7H),1.68-1.53(m,9H), 1.40-1.18(m,51H),0.87(t,J=6.8Hz,6H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ(ppm) =179.3,173.42,173.40,173.0,172.9,169.6,130.1,129.8,69.0,62.2,35.4,34.3, 34.2,34.0,32.0,29.9,29.83,29.79,29.75,29.7,29.5,29.3,29.24,29.21,29.17, 29.11,29.10,29.0,27.4,27.3,25.0,24.8,24.3,22.8,14.2。

[1204] C6-酸-2-TG-油酸酯(中间体276):



中间体**112** (1,3-DG-油酸酯)

[1205]



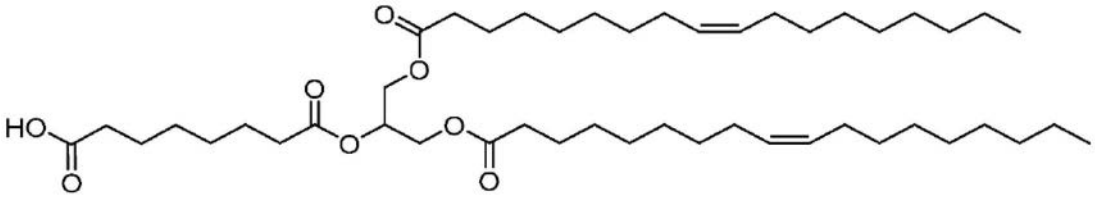
中间体 **276**

[1206] 方案49.中间体276的合成。

[1207] 将4-(二甲氨基)吡啶(59.0mg,0.483mmol)和N-(3-二甲氨基-丙基)-N′- 乙基-碳二亚胺(EDC·HCl,232mg,1.21mmol)添加到己二酸(141mg,0.966 mmol)和中间体112(300mg,0.483mmol)于CH_2Cl_2(15mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌40分钟。将反应物用CH_2Cl_2(15mL)稀释,添加硅胶并将混合物减压浓缩。通过硅胶色谱法(10%至20%乙酸

乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的中间体276(199mg,55%);^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ 5.40-5.22(m,5H),4.30(dd,J=11.9,4.3Hz,2H),4.14(dd,J=12.1,5.7Hz, 2H),2.41-2.33(m,4H),2.31(t,J=7.6Hz,4H),2.05-1.97(m,8H),1.71-1.55 (m,8H),1.41-1.17(m,40H),0.88(t,J=6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$)δ173.5(2C;C),172.4(C),130.2(2C;CH),129.9(2C;CH),69.3(CH), 62.2(2C;CH_2),34.1(3C;CH_2),33.8(CH_2),32.0(2C;CH_2),29.9(2C;CH_2),29.8 (2C;CH_2),29.7(2C;CH_2),29.5(4C;CH_2),29.31(2C;CH_2),29.25(2C;CH_2), 29.2(2C;CH_2),27.4(2C;CH_2),27.3(2C;CH_2),25.0(2C;CH_2),24.3(CH_2),24.1 (CH_2),22.8(2C;CH_2),14.3(2C;CH_3);注:在^{13}C NMR光谱中没有观察到羧酸羰基的信号。

[1208] C8-酸-2-TG-油酸酯(中间体277):

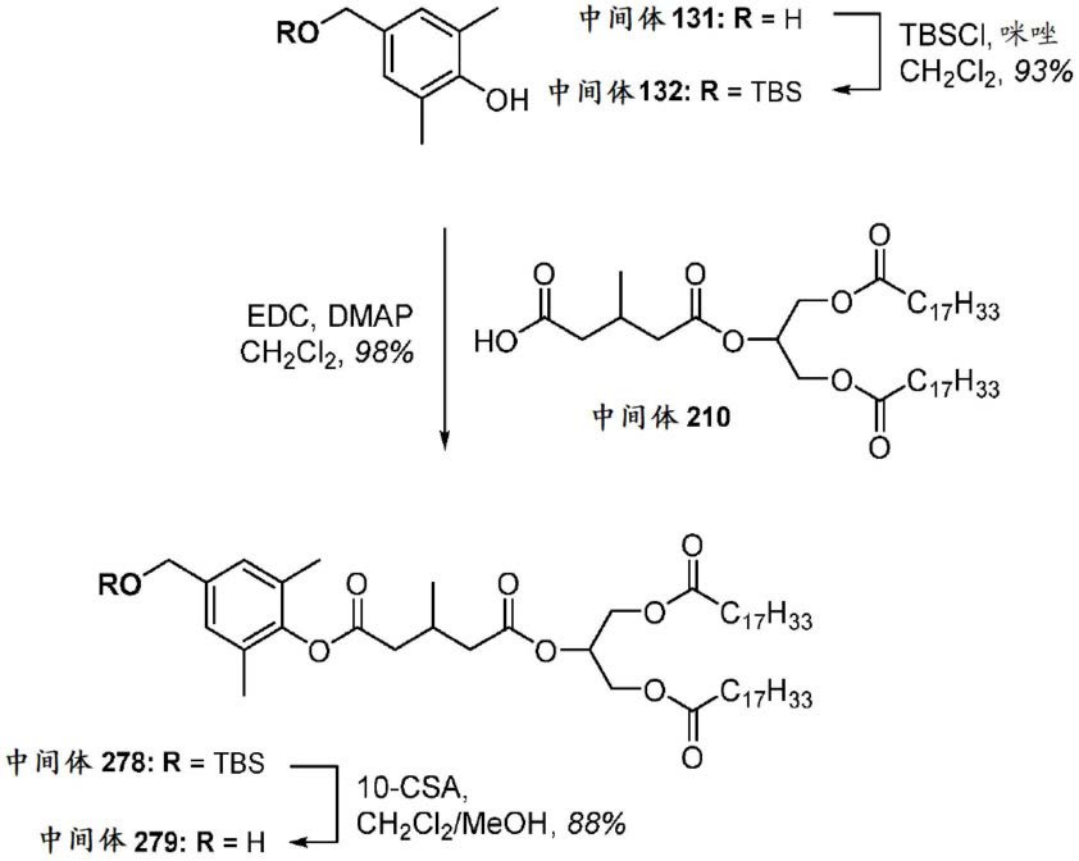
[1209] 

中间体 277

[1210] 使用与合成中间体276所述类似的方法,由辛二酸和中间体112制备中间体277。通过硅胶色谱法(10%至20%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的中间体277(166mg,66%);^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.40-5.20 (m,5H),4.29(dd,J=11.9,4.4Hz,2H),4.14(dd,J=11.9,5.9Hz,2H),2.37- 2.27(m,8H),2.08-1.94(m,8H),1.69-1.54(m,8H),1.43-1.19(m,44H),0.88 (t,J=6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ179.7(C),173.4(2C;C),172.8(C),130.1(2C;CH),129.8(2C;CH),69.0(CH),62.1(2C;CH_2),34.10(CH_2), 34.08(2C;CH_2),34.0(CH_2),32.0(2C;CH_2),29.84(2C;CH_2),29.77(2C;CH_2), 29.6(2C;CH_2),29.4(4C;CH_2),29.24(2C;CH_2),29.18(2C;CH_2),29.15(2C; CH_2),28.74(CH_2),28.72(CH_2),27.3(2C;CH_2),27.2(2C;CH_2),24.9(2C;CH_2), 24.7(CH_2),24.5(CH_2),22.8(2C;CH_2),14.2(2C;CH_3)。

[1211] DMPHB(OH)-C5bMe-2-TG-油酸酯(中间体279):

[1212]



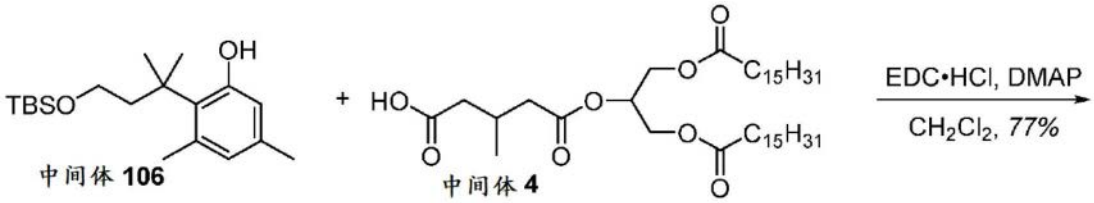
[1213] 方案50.中间体279的合成

[1214] 将4-(二甲氨基)吡啶(DMAP,34.4mg,0.282mmol)和EDC·HCl(108 mg,0.563mmol)添加到中间体210(211mg,0.282mmol)和中间体132(75.0 mg,0.282mmol)于CH_2Cl_2(15mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌17 小时。将反应物用CH_2Cl_2(10mL)稀释,添加硅胶并将混合物减压浓缩。通过硅胶色谱法(6%至10%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的中间体 278(276mg,98%);^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ7.00(s,2H),5.40-5.26(m, 5H),4.65(s,2H),4.32(dd,J=11.8,4.0Hz,2H),4.15(dd,J=11.9,6.0Hz,2H), 2.71(dd,J=14.9,5.4Hz,1H),2.66-2.49(m,3H),2.37(dd,J=15.1,7.4Hz, 1H),2.30(t,J=7.5Hz,4H),2.13(s,6H),2.08-1.93(m,8H),1.67-1.53(m, 4H),1.40-1.18(m,40H),1.15(d,J=6.4Hz,3H),0.94(s,9H),0.88(t,J=6.9 Hz,6H),0.10(s,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.4(2C;C),171.4(C), 170.2(C),147.0(C),139.0(C),130.1(2C;CH),129.9(2C;CH),129.8(2C;C),126.4(2C;CH),69.4(CH),64.6(CH_2),62.2(2C;CH_2),40.7(CH_2),40.3(CH_2), 34.1(2C;CH_2),32.0(2C;CH_2),29.9(2C;CH_2),29.8(2C;CH_2),29.7(2C;CH_2), 29.5(4C;CH_2),29.30(2C;CH_2),29.25(2C;CH_2),29.22(2C;CH_2),27.5(CH), 27.4(2C;CH_2),27.3(2C;CH_2),26.1(3C;CH_3),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2), 19.9(CH_3),16.7(2C;CH_3),14.3(2C;CH_3),-5.1(2C;CH_3)。

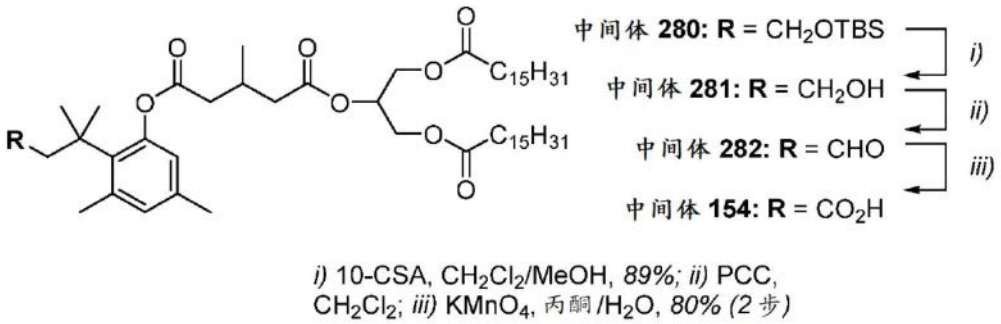
[1215] 将10-樟脑磺酸(13.0mg,0.0547mmol)添加含中间体278(273mg,0.274 mmol)的CH_2Cl_2(3mL)和MeOH(3mL)中,并将混合物在室温下搅拌一小时。将反应物用CH_2Cl_2(40mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水(各40 mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(20%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的中间体279(213mg,88%);^{1}H NMR (401MHz,$CDCl_3$)δ7.05(s,2H),5.39-5.25(m,5H),4.58(s,2H),4.312/4.310 (各dd,J

＝11.9,4.2Hz,2H),4.138/4.134(各dd,J＝11.9,6.0Hz,2H),2.72(dd, J＝14.9,5.2Hz,1H),2.65-2.48(m,3H),2.36(dd,J＝15.2,7.2Hz,1H),2.30(t, J＝7.6Hz,4H),2.13(s,6H),2.06-1.93(m,8H),1.65-1.54(m,4H),1.39-1.18 (m,40H),1.14(d,J＝6.4Hz,3H),0.87(t,J＝6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$)δ173.3(2C;C),171.4(C),170.1(C),147.6(CH),138.6(CH),130.2(2C; CH),130.1(2C;CH),129.8(2C;CH),127.3(2C;CH),69.3(CH),64.9(CH_2), 62.2(2C;CH_2),40.7(CH_2),40.2(CH_2),34.1(2C;CH_2),32.0(2C;CH_2),29.9(2C;CH_2),29.8(2C;CH_2),29.6(2C;CH_2),29.4(4C;CH_2),29.3(2C;CH_2),29.20(2C; CH_2),29.17(2C;CH_2),27.5(CH),27.31(2C;CH_2),27.26(2C;CH_2),24.9(2C; CH_2),22.8(2C;CH_2),19.8(CH_3),16.6(2C;CH_3),14.2(2C;CH_3)。

[1216] TML-C5bMe-酸-2-TG(中间体154):



[1217]



[1218] 方案51.中间体154的合成

[1219] 将4-(二甲氨基)吡啶(DMAP,3.4mg,27.8μmol)和EDC·HCl(13.2mg,69.6μmol)添加到中间体4(19.4mg,27.8μmol)和中间体106(10.8mg,33.4 μmol)于CH_2Cl_2(1mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌三天。将反应物用CH_2Cl_2(5mL)稀释,添加硅胶并将混合物减压浓缩。通过硅胶色谱法(5%至7.5%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的中间体280(21.4mg,77%);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.80(d,J＝1.8Hz,1H),6.52(d,J＝1.7Hz,1H),5.30(m,1H),4.316(dd,J＝11.9,4.2Hz,1H),4.310(dd,J＝11.9,4.2Hz,1H), 4.14(dd,J＝11.9,6.0Hz,2H),3.49(t,J＝7.3Hz,2H),2.67-2.43(m,4H),2.51 (s,3H),2.34(dd,J＝14.9,7.2Hz,1H),2.31(t,J＝7.3Hz,4H),2.22(s,3H),2.02 (t,J＝7.8Hz,2H),1.66-1.54(m,4H),1.45(s,6H),1.35-1.18(m,48H),1.13 (d,J＝6.4Hz,3H),0.88(t,J＝6.8Hz,6H),0.84(s,9H),-0.03(s,6H);^{13}C NMR (101MHz,$CDCl_3$)δ173.4(2C;C),171.5(C),171.4(C),149.7(C),138.5(C), 136.1(C),134.2(C),132.5(CH),123.1(CH),69.3(CH),62.2(2C;CH_2),60.9 (CH_2),46.1(CH_2),41.3(CH_2),40.7(CH_2),39.1(C),34.2(2C;CH_2),32.1(2C;CH_2),32.0(2C;CH_3),29.84(6C;CH_2),29.81(4C;CH_2),29.76(2C;CH_2),29.6 (2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(2C;CH_2),27.3(CH),26.1(3C; CH_3),25.4(CH_3),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),20.3(CH_3),19.9(CH_3),18.4 (C),14.3(2C;CH_3),-5.2(2C;CH_3);ESI-HRMS:$C_{60}H_{108}NaO_9Si$[M+Na^+]的计算值为1023.7655;实测值为1023.7643。

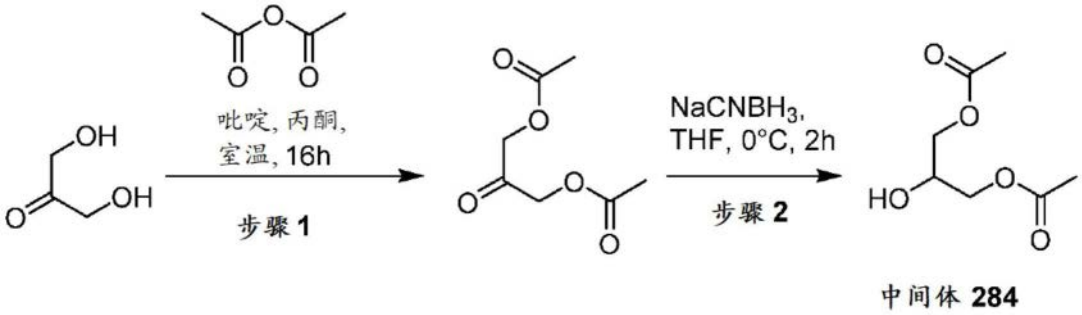
[1220] 将10-樟脑磺酸(1.5mg,6.29μmol)添加含中间体280(21.0mg,21.0μmol) 的CH_2Cl_2(0.5mL)和MeOH(0.5mL)中,并将混合物在室温下搅拌一小时。将反应物用水(5mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×15mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水(各30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(10%至20%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的中间体281(16.5mg,89%);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 6.82(dd,J=1.4,0.5Hz,1H),6.53(d,J=1.4Hz,1H),5.29(m,1H),4.317(dd,J =11.9,4.3Hz,1H),4.314(dd,J=11.9,4.3Hz,1H),4.15(dd,J=11.9,6.0Hz, 1H),3.53(t,J=7.3Hz,2H),2.72-2.45(m,4H),2.52(s,3H),2.37(dd,J=15.2, 7.0Hz,1H),2.33-2.27(m,4H),2.23(s,3H),2.05(td,J=7.1,2.5Hz,2H),1.66 -1.55(m,4H),1.48(s,3H),1.47(s,3H),1.36-1.19(m,48H),1.13(d,J=6.5 Hz,3H),0.88(t,J=6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.5(2C;C), 171.8(C),171.5(C),149.7(C),138.6(C),136.3(C),133.9(C),132.6(CH),123.3 (CH),69.4(CH),62.2(2C;CH_2),60.6(CH_2),45.9(CH_2),41.3(CH_2),40.7(CH_2), 39.2(C),34.2(2C;CH_2),32.14(CH_3),32.11(CH_3),32.07(2C;CH_2),29.84(6C; CH_2),29.80(4C;CH_2),29.76(2C;CH_2),29.6(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C; CH_2),29.3(2C;CH_2),27.3(CH),25.5(CH_3),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),20.3 (CH_3),20.0(CH_3),14.3(2C;CH_3);ESI-HRMS:$C_{54}H_{94}NaO_9$[M+Na^+]的计算值为909.6790;实测值为909.6822。

[1221] 在0℃下,将氯铬酸吡啶鎓(PCC,7.8mg,36.1μmol)添加到中间体281 (16.0mg,18.0μmol)和硅藻土(10mg)于CH_2Cl_2(1mL)中的悬浮液中,并将混合物在室温下搅拌2.5小时。将反应物通过硅胶短垫过滤,用50%乙酸乙酯/己烷(50mL)洗脱,并且减压浓缩滤液,得到呈黄色油状物的粗中间体282 (16.0mg,定量),其未经纯化即使用;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.53(t,J =2.6Hz,1H),6.85(d,J=1.3Hz,1H),6.58(d,J=1.4Hz,1H),5.29(m,1H), 4.320(dd,J=11.9,4.2Hz,1H),4.317(dd,J=11.9,4.2Hz,1H),4.15(dd,J= 11.9,6.0Hz,2H),2.86-2.75(m,2H),2.67(dd,J=15.5,5.6Hz,1H),2.53(s, 3H),2.63-2.44(m,3H),2.36(dd,J=15.3,7.2Hz,1H),2.30(t,J=7.5Hz,4H), 2.24(s,3H),1.64-1.57(m,4H),1.56(s,3H),1.55(s,3H),1.36-1.19(m,48H), 1.13(d,J=6.4Hz,3H),0.88(t,J=6.8Hz,6H)。

[1222] 将含高锰酸钾(4.3mg,27.0μmol)的1:1丙酮/水(总共1mL)添加到含中间体282(16.0mg,18.0μmol)的丙酮(0.5mL)中,并将混合物在室温下搅拌 16小时。将反应物用水(5mL)稀释,使用1M HCl酸化至pH 2,并且用乙酸乙酯(3×15mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,干燥 ($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(15%至30%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色固体状的中间体154(13.0mg,80%);^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ6.81(d,J=1.9Hz,1H),6.56(d,J=1.8Hz,1H),5.28(m,1H),4.31(dd, J=11.9,4.3Hz,2H),4.15(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.88-2.76(m,2H),2.67 (dd,J=15.2,5.6Hz,1H),2.64-2.46(m,3H),2.54(s,3H),2.36(dd,J=15.2, 7.0Hz,1H),2.33-2.28(m,4H),2.23(s,3H),1.64-1.53(m,4H),1.57(s,3H), 1.56(s,3H),1.34-1.19(m,48H),1.13(d,J=6.4Hz,3H),0.88(t,J=6.8Hz, 6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ175.17(C),173.60(C),173.58(C),171.5(C), 171.4(C),149.4(C),138.3(C),136.4(C),133.4(C),132.7(CH),123.1(CH), 69.4(CH),62.2(2C;CH_2),47.4(CH_2),41.2(CH_2),40.7(CH_2),38.8(C),34.2(2C; CH_2),32.1(2C;CH_2),31.51(CH_3),31.47(CH_3),29.85(6C;CH_2),29.81(4C;CH_2),

29.77(2C;CH_2),29.6(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(2C;CH_2), 27.3(CH), 25.4(CH_3),25.0(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),20.4(CH_3),20.0(CH_3), 14.3(2C;CH_3);ESI-HRMS:$C_{54}H_{92}NaO_{10}$[M+Na^+]的计算值为923.6583;实测值为923.6620。

[1223] 1,3-DG-乙酸酯(中间体284):

[1224] 

中间体 **284**

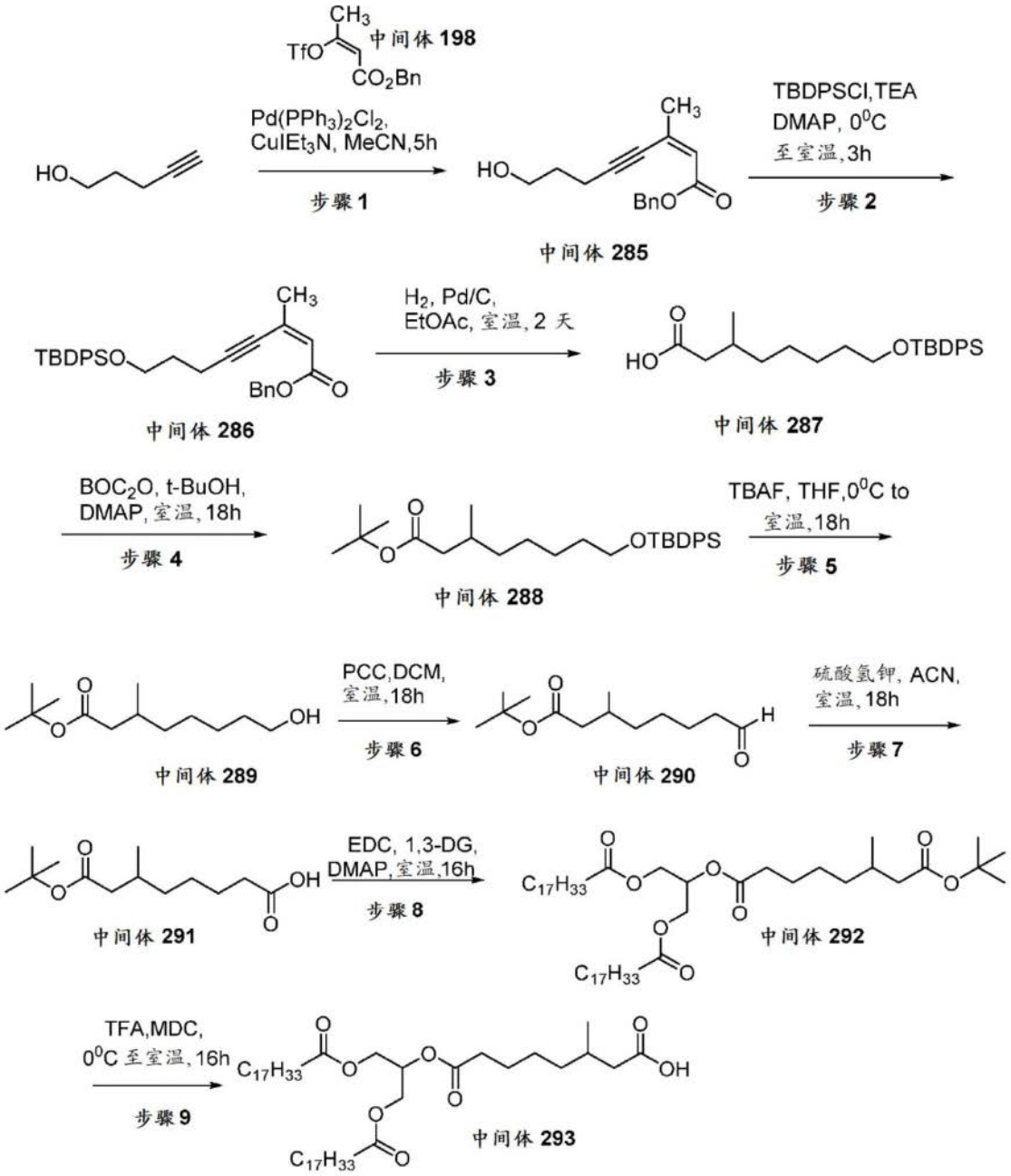
[1225] 方案52:中间体284的合成

[1226] 向1,3-二羟基丙-2-酮(5.0g,55.5mmol)和乙酸酐(11.33g,111.07mmol) 于丙酮(50ml)中的溶液中添加吡啶(9.66g,122.18mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后,将溶液真空蒸发,再溶解于DCM(50ml) 中并用1N HCl(50ml)、水(50ml)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥并真空蒸发,得到粗产物。粗物质通过柱色谱法使用100-200目硅胶来纯化,并且以25%乙酸乙酯/己烷洗脱所需产物,得到2-氧代丙烷-1,3-二基二乙酸酯(8.0g, 82.7%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.79(s,4H),2.21(s,6H)。

[1227] 在0℃下,向2-氧代丙烷-1,3-二基二乙酸酯(0.5g,2.87mmol)于THF(5.0 ml)中的溶液中添加氰基硼氢化钠($NaBH_3CN$)(0.18g,2.87mmol),并且然后将反应混合物在0℃下搅拌2小时。反应完成后,通过TLC测定,将反应混合物用1N HCl溶液(20ml)稀释,并且用乙酸乙酯(20ml x 3)萃取产物。将有机层经Na_2SO_4干燥,并真空去除溶剂,得到粗产物。将粗物质通过柱色谱法使用100-200目硅胶来纯化,并且以30%乙酸乙酯/己烷洗脱所需化合物,得到呈粘性液体状的中间体284(0.3g,59.3%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 4.14-4.36(m,5H),2.15(s,6H)。GC:RT 8.97min,97.14%纯度。MASS(ESI,+ ve)m/z:193.9(MH+18)。

[1228] C8β'Me-酸-2-TG-油酸酯(中间体293):

[1229]



[1230] 方案53:中间体293的合成

[1231] 使用N_2气体将$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.83g,1.18mmol)于ACN(30ml)中的悬浮液脱气五分钟,并且然后添加CuI(0.45g,2.37mmol)、Et_3N(6.7mL,47.5 mmol)以及中间体198于ACN(15.40g,4.76mmol)和戊-4-炔-1-醇(2.0g,2.38 mmol)中的脱气溶液。使用N_2对混合物再脱气五分钟,并且然后在50℃下加热5h。通过TLC监测反应,反应完成后,将反应混合物冷却至室温,用 DM水(100ml)稀释,用乙酸乙酯(3x 100ml)萃取,并且将合并的有机层经硫酸钠干燥并减压蒸发,得到粗油。使用硅胶(100-200目)通过柱色谱法进行纯化。以15%乙酸乙酯/己烷作为流动相洗脱纯产物。将纯级分在旋转蒸气中浓缩,得到纯中间体285(5.1g,83.60%):^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.36(m, 5H),6.03(s,1H),5.19(s,2H),3.84(t,J=5.6Hz,2H),2.59(t,J=6.4Hz,2H), 2.04(s,3H),1.85(dt,J=12.6,5.6Hz,2H)。

[1232] 向中间体285(5.0g,19.13mmol)于DCM(50ml)中的溶液中添加DMAP (0.47g,

3.87mmol)，然后在氮气气氛下在0℃下添加TEA(3.5ml，25.10 mmol)。搅拌10分钟，之后在0℃下逐滴添加叔丁基二苯基甲硅烷基氯(6.9 g，25.1mmol)，并将所得反应混合物在室温下搅拌3h。通过TLC监测反应进程；反应完成后，将反应混合物用水(200ml)淬灭并用DCM(3x 150ml)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥，减压蒸发，得到粗物质。使用硅胶(100- 200目)通过柱色谱法进行纯化。以5％乙酸乙酯/己烷洗脱纯化合物，得到呈无色油状物的纯中间体286(6.0g，62.5％)。

[1233] 向中间体286(5.0g)于乙酸乙酯(100ml)中的溶液中添加钯/碳(10％w/w，5g)，并将所得悬浮液再次抽真空并用N_2冲洗三次。然后将反应混合物在20 kg/Cm^2(285psi)H_2压力下在室温下搅拌2天(在高压釜中)，反应完成后，将反应混合物通过硅藻土垫过滤，并用乙酸乙酯(240ml)洗涤。减压浓缩滤液，得到粗产物。使用硅胶(100-200目)通过柱色谱法进行纯化。以15％乙酸乙酯 /己烷洗脱纯化合物，得到呈无色油状物的纯中间体287(4.0g，96.38％)。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.69(d，J＝7.0Hz，4H)，7.46-7.38(dd，J＝11.1，7.0 Hz，6H)，3.66(t，J＝6.4Hz，2H)，2.38(m，1H)，2.16(m，1H)，1.96(m，1H)，1.59- 1.54(p，J＝6.8Hz，2H)，1.34(m，6H)，1.06(s，9H)，0.98(d，J＝7.0Hz，3H)。

[1234] 在室温下，向中间体287(2.0g，4.85mmol)于Tert-BuOH(30ml)中的溶液中添加DMAP(0.17g，1.45mmol)，然后添加BOC_2O(2.1g，9.7mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌18h。通过TLC监测反应进程；反应完成后，将反应混合物用水(60ml)淬灭并用DCM(3x 50ml)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥，减压蒸发，得到粗物质。使用硅胶(100-200目)通过柱色谱法进行纯化。以4％乙酸乙酯/己烷洗脱纯化合物，得到呈无色油状物的纯中间体288(1.5g，66.07％)。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.72(d，J＝7.0Hz， 4H)，7.44-7.38(dd，J＝11.1，7.0Hz，6H)，3.66(t，J＝6.4Hz，2H)，2.37(m，1H)， 2.16(m，1H)，1.95(m，1H)，1.58(s，9H)，1.59-1.56(p，J＝6.8Hz，2H)，1.34(m， 6H)，1.06(s，9H)，0.98(d，J＝7.0Hz，3H)。

[1235] 在0℃下，向中间体288(1.5g，3.21mmol)于THF(20ml)中的溶液中缓慢逐滴添加TBAF(1.6g，6.45mmol)溶液。将所得反应混合物在室温下搅拌 18h。通过TLC监测反应进程；反应完成后，将反应混合物用水(50ml)淬灭并用乙酸乙酯(3x 50ml)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥，减压蒸发，得到粗物质。使用硅胶(100-200目)通过柱色谱法进行纯化。以10％乙酸乙酯/己烷洗脱纯化合物，得到呈无色油状物的纯中间体289(0.6g，82.19％)。

[1236] 在室温下，向中间体289(0.6g，2.608mmol)于DCM(20ml)中的溶液中添加PCC(1.1g，5.217mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌18h。通过 TLC监测反应进程；反应完成后，将反应混合物用水(50ml)稀释并用乙酸乙酯(3x 50ml)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥，减压蒸发，得到呈棕色油状物的粗中间体8(0.7g)。中间体290未经纯化即用于下一步骤。

[1237] 在室温下，向中间体290(0.7g，3.056mmol)于ACN(20ml)中的溶液中添加硫酸氢钾(2.2g，3.668mmol)，然后添加H_2O(0.5ml)。将所得反应混合物在室温下搅拌18h。通过TLC监测反应进程；反应完成后，将反应混合物用水(50ml)稀释并用乙酸乙酯(3x 50ml)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥，减压蒸发，得到粗产物。使用硅胶(100-200目)通过柱色谱法进行纯化。以10％乙酸乙酯/己烷洗脱纯化合物，得到呈无色油状物的纯中间体291(0.35 g)。

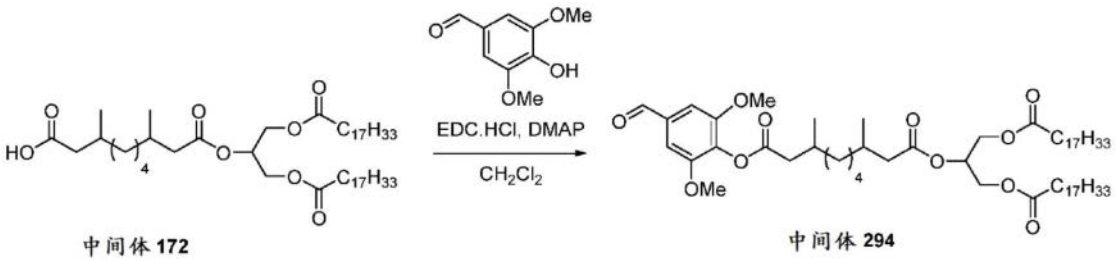
[1238] 向中间体291(0.35g，1.435mmol)于DCM(10ml)中的溶液中添加DMAP (0.174g，1.435mmol)，添加EDC.HCl(0.550g，2.868mmol)和1，3-DG油酸酯(0.445g，0.71mmol)，并将

反应混合物在室温下搅拌16h。通过TLC监测反应。反应完成后，蒸馏出反应混合物，得到粗物质；使用硅胶(100-200目) 通过柱色谱法进行纯化。以2%-3%乙酸乙酯/己烷作为流动相洗脱纯产物。在旋转蒸气中浓缩纯级分，得到呈无色油状物的纯中间体292(0.40g，33.3%)。

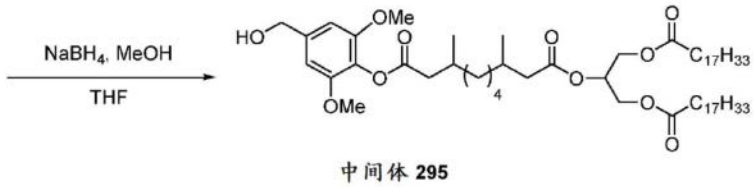
[1239] 在0℃下向中间体292(0.40g)于DCM(10ml)中的溶液中添加TFA(0.8 ml,2V)，并将反应混合物在室温下搅拌16h。通过TLC监测反应。反应完成后，蒸馏出反应混合物，用水(50ml)稀释，并用乙酸乙酯(3x 50ml)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥，减压蒸发，得到粗产物；使用硅胶(100-200 目)通过柱色谱法进行纯化。以6%-7%乙酸乙酯:己烷作为流动相洗脱纯产物。将纯级分在旋转蒸气中浓缩，得到呈无色油状物的纯中间体293(0.200g，54.0 5%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.38-5.20(m,5H)，4.32(dt,J＝11.9,3.6 Hz,2H)，4.17(dd,J＝12.4,5.9Hz,2H)，2.35(t,J＝7.5Hz,5H)，2.20(m,2H)， 2.03(m,8H)，1.63(m,6H)，1.31(m,46H)，0.98(d,J＝7.2Hz,3H)，0.90(t,J＝ 7.2Hz,6H)。

[1240] DMOPHB-醇-C10b'bMe-2-TG-油酸酯(中间体295)：

[1241]



中间体 172 中间体 294



中间体 295

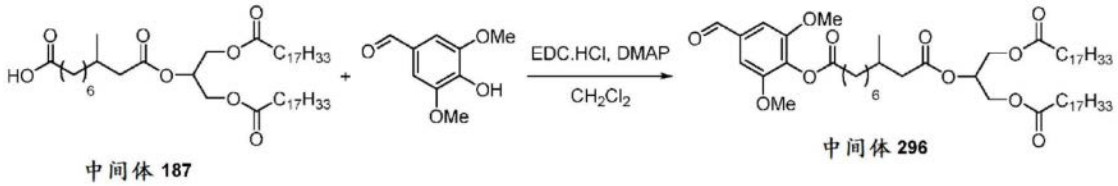
[1242] 方案54:中间体295的合成

[1243] 将4-(二甲氨基)吡啶(DMAP，440mg，3.60mmol)和N-(3-二甲氨基丙基)-N′-乙基-碳二亚胺(EDC•HCl，920mg，4.80mmol)添加到酸中间体172 (2.00g，2.40mmol)和4-羟基-3,5-二甲氧基苯甲醛(437mg，2.40mmol)于 CH_2Cl_2(30mL)中的溶液中，并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应物浓缩至接近干燥，并通过正相快速柱色谱法(Biotage Isolera，80g，Silicycle siliasep 柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度；1:0至7:3)来纯化，得到呈无色油状物的所需化合物(1.89g，79%)。UPLC4_AP-MS:(BEH C8长酸性70至95):R_t＝4.37 min.，100%(ELS)。MS(ESIpos)m/z＝1014.9，1015.9$(M+H_2O+H)^+$.1H NMR (400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)＝9.90(s,1H)，7.14(s,2H)，5.39-5.23(m,5H)，4.29 (dd,J＝3.8,11.9Hz,2H)，4.14(dd,J＝6.0,11.9Hz,2H)，3.89(s,6H)，2.62(dd, J＝5.9,14.7Hz,1H)，2.41(dd,J＝8.2,14.7Hz,1H)，2.37-2.28(m,5H)，2.12(dd, J＝8.2,14.7Hz,2H)，2.06-1.89(m,9H)，1.67-1.54(m,5H)，1.51-1.19(m,51H)， 1.06(d,J＝6.6Hz,3H)，0.93(d,J＝6.6Hz,3H)，0.87(t,J＝6.8Hz,6H).^{13}C NMR (100MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)＝191.2,173.4,172.4,170.4,153.1,134.4,134.1, 130.2,129.8,106.2,69.0,62.3,56.4,41.80,41.78,41.47,41.45,36.83,36.77,34.2, 32.0,30.7,30.5,29.9,29.84,29.79,29.75,29.7,29.5,29.3,29.24,29.22,27.4,

27.30,27.26,25.0,22.8,19.7,19.64,19.62,19.60,14.3。

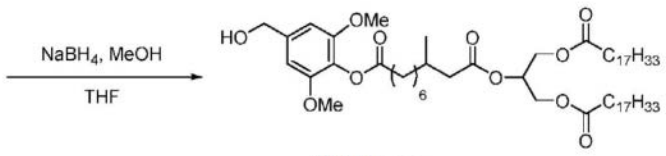
[1244] 将硼氢化钠($NaBH_4$,71mg,1.88mmol)添加到1-(1,3-双(油酰氧基)丙-2- 基)10-(4-甲酰基-2,6-二甲氧基苯基)3,8-二甲基癸二酸酯(1.88g,1.88mmol) 于MeOH(15mL)和THF(30mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌1小时,然后用水淬灭。将混合物真空浓缩,并通过正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,80g,Silicycle siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度;1:0至1:1)来直接纯化,得到呈无色油状物的所需化合物中间体295(820mg,44%)。UPLC4_AP-MS:(BEH C8长酸性70至95):R_t=3.93min.,99%(ELS)。MS (ESIpos)m/z=1016.9,1017.9$(M+H_2O+H)^+$.1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm) =6.62(s,2H),5.39-5.23(m,5H),4.65(s,2H),4.28(ddd,J=1.1,4.3,11.9Hz, 2H),4.14(dd,J=5.9,12.1Hz,2H),3.81(s,6H),2.59(dd,J=6.0,14.6Hz,1H), 2.42-2.28(m,6H),2.11(dd,J=8.4,14.6Hz,2H),2.05-1.89(m,9H),1.79(s, 1H),1.66-1.54(m,4H),1.51-1.41(m,1H),1.42-1.18(m,50H),1.05(d,J=6.6 Hz,3H),0.93(d,J=6.6Hz,3H),0.88(t,J=6.8Hz,6H).^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$):δ(ppm)=173.4,172.4,171.1,152.4,139.5,130.2,129.9,128.0,103.4, 69.0,65.6,62.3,60.5,56.2,41.81,41.79,41.6,41.5,36.9,36.8,36.8,34.2,32.0, 30.8,30.50,30.48,29.9,29.84,29.76,29.7,29.5,29.31,29.25,29.2,27.4,27.31, 27.28,27.25,27.2,25.0,22.8,21.2,19.7,19.64,19.62,14.33,14.25。

[1245] DMOPHB-醇-C10bMe-2-TG-油酸酯(中间体297):



中间体 187 中间体 296

[1246]



中间体 297

[1247] 方案55:中间体297的合成

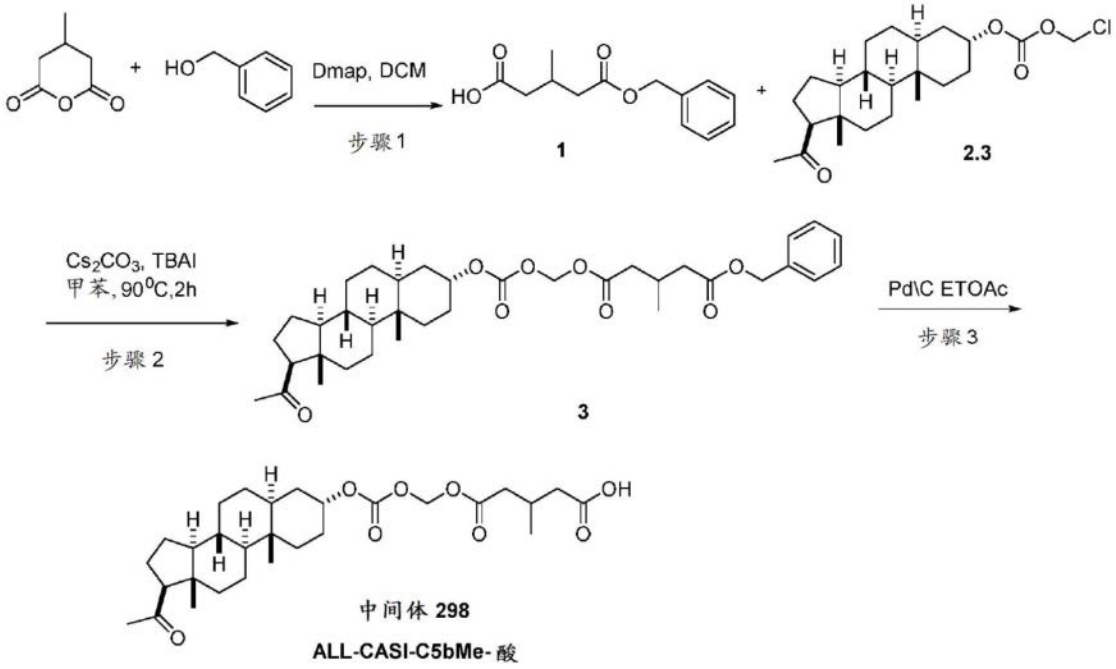
[1248] 将4-(二甲氨基)吡啶(DMAP,447mg,3.66mmol)和N-(3-二甲氨基丙基)-N′-乙基-碳二亚胺(EDC·HCl,935mg,4.88mmol)添加到酸中间体187 (2.00g,2.44mmol)和4-羟基-3,5-二甲氧基苯甲醛(445mg,2.44mmol)于 CH_2Cl_2(30mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应物浓缩至接近干燥,并通过正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,80g,Silicycle siliasep 柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度;1:0至7:3)来纯化,得到呈无色油状物的所需化合物中间体296(1.30g,54%)。UPLC4_AP-MS:(BEH C8长酸性70至95): R_t=4.12min.,100%(ELS)。MS(ESIpos)m/z=1000.9,1001.9$(M+H_2O+H)^+$。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=9.90(s,1H),7.14(s,2H),5.39-5.22(m, 5H),4.29(dd,J=4.1,11.9Hz,2H),4.14(dd,J=6.0,11.9Hz,2H),3.89(s,6H), 2.62(t,J=7.4Hz,2H),2.37-2.27(m,5H),2.12(dd,J=8.4,14.7Hz,1H),2.06- 1.88(m,8H),1.82-1.72(m,2H),1.67-1.53(m,4H),1.50-1.18(m,51H),0.93 (d,J=6.6Hz,3H),0.87(t,J=6.8Hz,6H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)= 191.1,173.4,172.4,171.0,153.1,134.4,134.1,130.1,129.8,106.2,69.0,62.3, 56.5,41.8,36.8,34.1,33.9,32.0,30.5,29.9,29.83,29.79,29.75,29.7,

29.60,29.55, 29.5,29.44,29.40,29.3,29.24,29.22,29.1,27.34,27.29,26.9,25.1, 25.0,22.8, 19.7,14.2。

[1249] 将硼氢化钠($NaBH_4$,50mg,1.32mmol)添加到1-(1,3-双(油酰氧基)丙-2- 基)10-(4-甲酰基-2,6-二甲氧基苯基)3-甲基癸二酸酯(1.30g,1.32mmol)于 MeOH(10mL)和THF(20mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌1小时,然后用水淬灭。真空去除挥发物。将混合物通过正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,80g,Silicycle siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度;1:0至1:1)来直接纯化,得到呈无色油状物的所需化合物中间体297(669mg,51%)。UPLC4_AP-MS:(BEH C8长酸性70至95):R_t=3.81min.,100%(ELS)。MS (ESIpos)m/z=1002.9,1003.9$(M+H_2O+H)^+$。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm) =6.62(s,2H),5.39-5.23(m,5H),4.65(s,2H),4.28(ddd,J=0.8,4.2,11.9Hz, 2H),4.14(dd,J=6.0,11.9Hz,2H),3.81(s,6H),2.60(t,J=7.4Hz,2H),2.37-2.28 (m,5H),2.11(dd,J=8.4,14.7Hz,1H),2.05-1.88(m,8H),1.82-1.70(m,3H), 1.67-1.53(m,4H),1.49-1.38(m,2H),1.39-1.18(m,48H),0.93(d,J=6.6Hz, 3H),0.88(t,J=6.8Hz,6H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=173.4,172.4, 171.7,152.4,139.4,130.2,129.9,128.0,103.4,69.0,65.6,62.3,56.3,41.8,36.8, 34.2,34.0,32.0,30.5,29.9,29.84,29.79,29.76,29.7,29.61,29.56,29.5,29.31, 29.25,29.2,29.1,27.4,27.3,26.9,25.2,25.0,22.8,19.7,14.3。

[1250] ALL-CASI-C5bMe-酸(中间体298):

[1251]

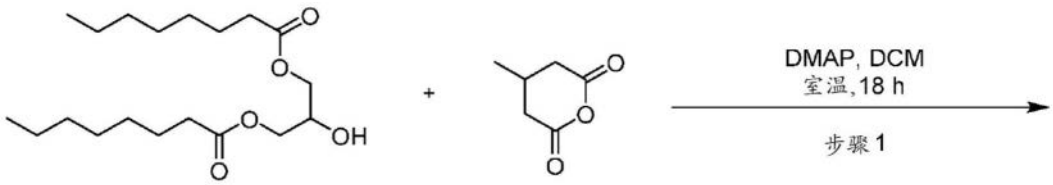


[1252] 向3-甲基戊二酸酐(5.0g,39.06mmol)于DCM(60ml)中的溶液中添加 DMAP(2.38g,19.51mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10min,然后添加苄醇(2.10g,19.51mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC 监测反应,在反应完成后,将混合物用水(50ml)稀释并用DCM(3x 50ml)萃取,将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸馏出,得到粗化合物,其通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)来纯化。以12%乙酸乙酯和己烷作为流动相洗脱纯化合物,然后在旋转蒸气中浓缩纯级分,得到化合物1(2.5g, 30.17%):1H NMR(400MHz,CDCl3)δ7.41-7.37(m,5H),5.14(s,2H),2.56- 2.47(m,4H),2.39-2.27(m,3H),1.07(d,J=6.4Hz 3H)。

[1253] 向化合物2.3(1.5g,3.65mmol)于甲苯(15ml)中的溶液中添加Cs_2CO_3 (2.38g,7.31mmol),并在室温下搅拌15min,然后在室温下添加1(0.86g, 3.65mmol)(预先溶解于8ml甲苯中)和TBAI(0.67g,1.82mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌2h。通过TLC监测反应。反应完成后,将反应混合物用水(20ml)稀释并用乙酸乙酯(3x 25ml)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,并真空蒸馏,得到粗化合物,将其通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)来纯化。以12%乙酸乙酯和己烷作为流动相洗脱纯化合物,然后在旋转蒸气中浓缩纯级分,得到纯化合物3(1.3g,59.09%):MASS(ESI,+ve)m/z:610.7(MH+18)。

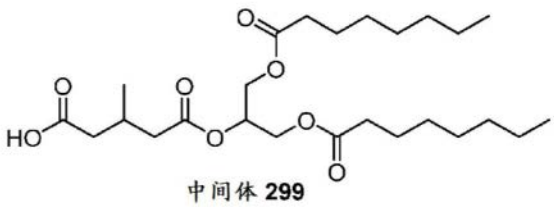
[1254] 向3(1.3g,2.12mmol)于乙酸乙酯(30ml)中的溶液中添加20%钯/碳(1.0 g,(20%水分),并将所得悬浮液用N_2冲洗三次。然后将反应混合物在120psi H_2压力下(在高压釜中)在室温下搅拌16h。反应完成后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用乙酸乙酯(100ml)洗涤。减压浓缩滤液,得到粗产物,将其通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)来纯化。以15%乙酸乙酯和己烷作为流动相洗脱纯化合物,并且在旋转蒸气中浓缩纯级分,得到ALL-CASI-C5bMe- 酸(0.600g,54.54%):^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.79(s,2H),4.97(m,1H), 4.13(m,2H),2.57-2.50(m,5H),2.36(t,J=7.6Hz,1H),2.13(s,3H),2.03(t,J =14.4Hz,2H),1.89(m,2H),1.55(d,J=5.2Hz,6H),1.40-1.26(m,9H),1.19(d, J=16.0Hz,3H)1.10-1.01(m,2H),0.84(d,J=14.4Hz,3H),0.61(s,3H);ELSD: 5.35min,100%纯度;MASS(ESI,+ve)m/z:520.30(MH+18)。

[1255] C5bMe-酸-2-TG-辛酸酯(中间体299):



中间体 **192**

[1256]



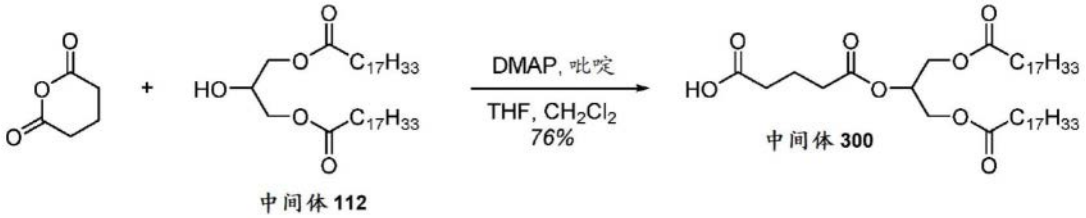
中间体 **299**

C5bMe-酸-2-TG-辛酸酯

[1257] 在室温下,向中间体192(90.0g,261.0mmol)和3-甲基戊二酸酐(70.35 g,549.1mmol)于DCM(900ml)中的溶液中添加DMAP(63.89g,522.9mmol)。然后将反应物在室温下搅拌18h。通过TLC监测反应。反应完成后,将反应混合物用水(1.0升)稀释,用DCM(2x700ml)萃取,经硫酸钠干燥,并真空浓缩,得到粗残余物。通过柱色谱法使用5%-6%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂进行纯化,得到呈内脏液体状的纯中间体299C5bMe-酸-2-TG-辛酸酯(58g,46.97%):^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.30(m,1H),4.34(ddd,J=12.0,4.3,2.7 Hz,2H),4.16(dd,J=12.0,6.0Hz,2H),2.47(ddt,J=15.7,9.9,4.9Hz,3H),2.50- 2.42(m,4H),2.35-2.20(m,6H),1.63(p,J=7.6Hz,4H),1.39-1.19(m,13H), 1.08(d,J=6.1Hz,3H),0.90(t,J=6.6Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,氯仿-d)δ 178.03(1C),173.35(2C),171.32(1C),69.21(2C),62.09(2C),40.58(1C),40.34 (1C),34.00(2C),31.63(2C),29.03(2C),28.88

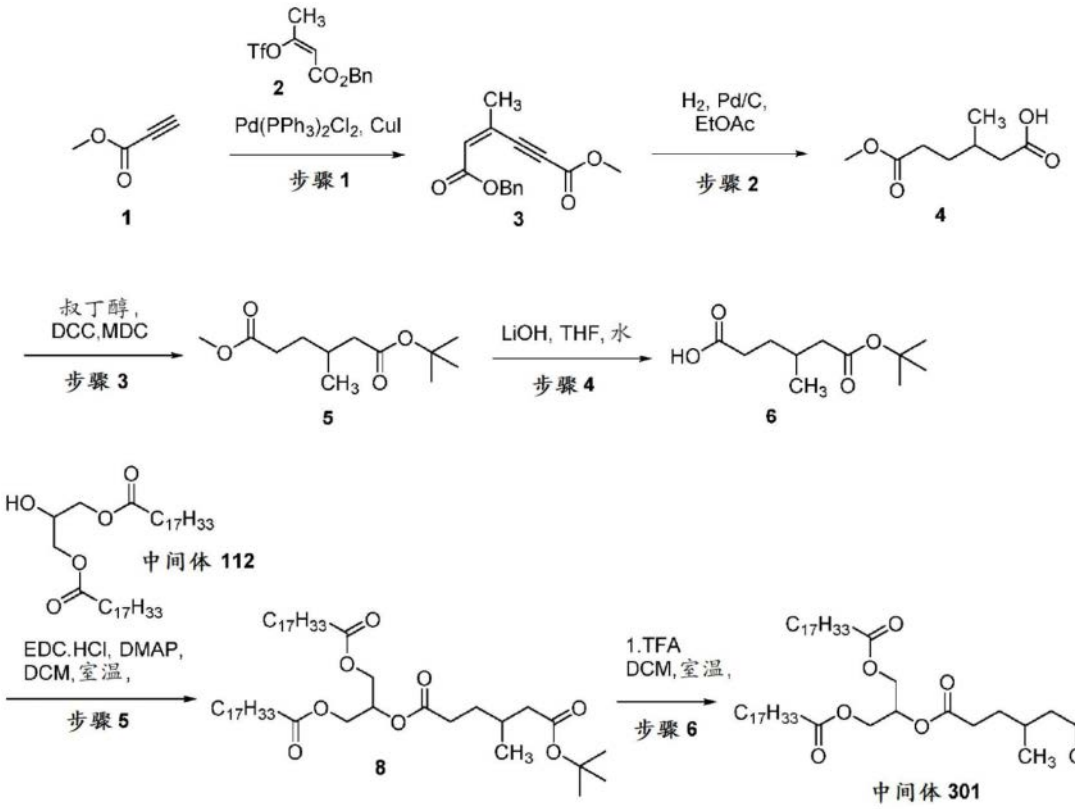
(2C),27.13(1C),24.82(2C),22.58 (2C),19.61(1C),14.04(1C);ELSD:5.47min,100%纯度。

[1258] C5-酸-2-TG-油酸酯(中间体300):

[1259] 

[1260] 将4-(二甲氨基)吡啶(44.3mg,0.362mmol)添加到中间体112(225mg, 0.362mmol)和戊二酸酐(82.7mg,0.725mmol)于吡啶/THF/CH_2Cl_2(各1.5mL) 中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌两天20小时。将反应物用CH_2Cl_2(40 mL)稀释,用水和盐水(各40mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法(10%至25%乙酸乙酯/己烷)得到呈无色油状物的中间体300 (202mg,76%);^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.40-5.22(m,5H),4.31(dd,J = 11.9,4.3Hz,2H),4.14(dd,J=11.9,5.9Hz,2H),2.48-2.39(m,4H),2.31(t, J=7.6Hz,4H),2.06-1.90(m,10H),1.66-1.55(m,4H),1.41-1.18(m,40H), 0.88(t,J=6.9Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ178.7(C),173.4(2C;C), 172.0(C),130.1(2C;CH),129.8(2C;CH),69.4(CH),62.1(2C;CH_2),34.1(2C; CH_2),33.1(CH_2),32.9(CH_2),32.0(2C;CH_2),29.9(2C;CH_2),29.8(2C;CH_2), 29.6(2C;CH_2),29.4(4C;CH_2),29.24(2C;CH_2),29.19(2C;CH_2),29.15(2C; CH_2),27.3(2C;CH_2),27.2(2C;CH_2),24.9(2C;CH_2),22.8(2C;CH_2),19.8(CH_2), 14.2(2C;CH_3)。

[1261] C6bMe-酸-TG-油酸酯(中间体301):

[1262] 

[1263] 向丙炔酸甲酯(化合物1,5.0g,59.52mmol)和(Z)-3-(((三氟甲基)磺酰基) 氧基)

丁-2-烯酸苄酯(化合物2,15.4g,47.61mmol)于四氢呋喃THF(50mL) 中的搅拌溶液中添加碳酸钾(16.4g,118.9mmol),并将反应混合物用氮气吹扫10min。添加碘化铜(0.226g,1.189mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(0.417g, 0.594mmol),并将反应混合物在室温下搅拌18小时。将反应物用水(80mL) 稀释并用乙酸乙酯(2*50mL)萃取,并且将有机层用水和盐水溶液洗涤,经 Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到粗(Z)-3-甲基己-2-烯-4-炔二酸1-苄酯6-甲酯(化合物3)。将化合物3通过柱色谱法使用100-200目硅胶(3%至6.0%乙酸乙酯/己烷)来纯化,得到呈黄色油状物的纯化合物3(0.800g)。第二批5.0克产生0.60g。将两批混合并用于下一步骤:MASS(ESI,+ve)m/z:275.93 (MH+18);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.41-7.33(m,5H),6.24(d,J=1.2Hz, 1H),5.22(s,2H),3.82(s,3H),2.12(5,3H)。

[1264] 向化合物3(1.3g,5.03mmol)于乙酸乙酯(50mL)中的搅拌溶液中添加 20%钯/碳(1.0g),并将反应混合物在氢气(20psi,室温)下搅拌2天。将反应混合物通过硅藻土床过滤,并浓缩滤液,得到呈棕色油状物的用于下一步骤的粗6-甲氧基-3-甲基-6-氧代己酸(化合物4)(0.900g,95%):MASS(ESI,+ve) m/z:196.99(MH+23);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.71(s,3H),2.49-2.35(m, 3H),2.26(d,J=8.0Hz,1H),2.08-1.99(m,1H),1.89-1.80(m,1H),1.17(d,J= 55Hz,3H),0.99-0.89(m,1H)。

[1265] 向化合物4(1.2g,6.88mmol)于叔丁醇(12.0mL)中的搅拌溶液中添加二碳酸二-叔丁酯(3.1mL,13.77mmol)和DMAP(0.252g,2.06mmol),并将反应混合物在室温下搅拌18小时。将反应物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水溶液洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到粗3-甲基己二酸1-(叔丁酯)6-甲酯(化合物5),将其通过柱色谱法使用100-200目硅胶 (8%至12.0%乙酸乙酯/己烷)来纯化,得到呈无色油状物的化合物5(1.2g):MASS(ESI,+ve)m/z:230.92(MH+1)。

[1266] 在0℃下,向化合物5(1.2g,9.23mmol)于四氢呋喃和水(1:1)(12.0mL) 中的搅拌溶液中添加氢氧化锂(0.328,13.84mmol),并将反应混合物在室温下搅拌18小时。将反应物冷却并用水稀释,用2N HCl酸化并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水溶液洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到粗6- (叔丁氧基)-4-甲基-6-氧代己酸(化合物6)。将该粗物质通过柱色谱法使用100- 200目硅胶(5%至15%乙酸乙酯/己烷)来纯化,得到呈黄色油状物的化合物6 (0.900g,81.8%):MASS(ESI,-ve)m/z:214.88(MH-1);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.45-2.41(m,1H),2.40-2.25(m,1H),2.23-2.10(m,1H),2.04-1.98(m, 1H),1.78-1.72(m,1H),1.62-1.58(m,1H),1.51(s,9H),1.01(d,J=6.4Hz,3H)。

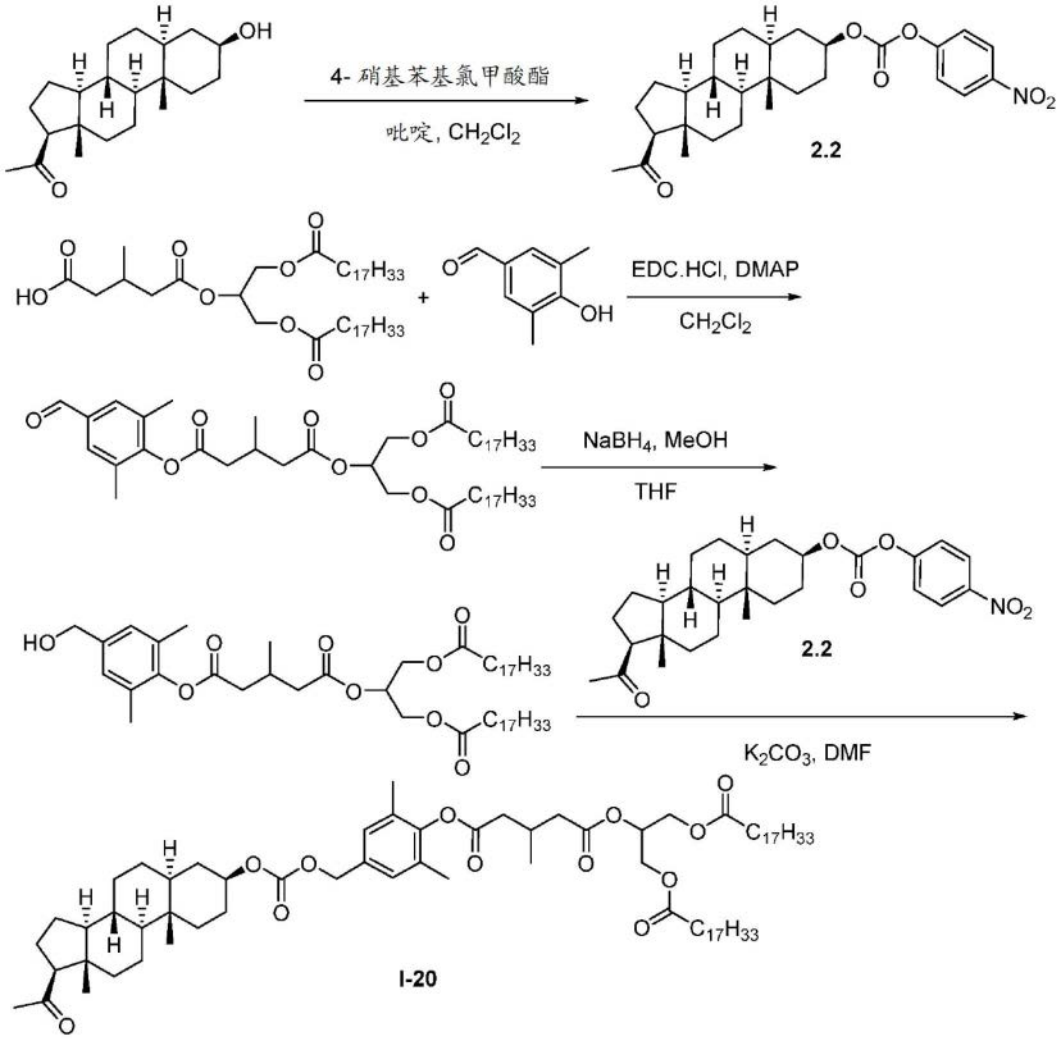
[1267] 将4-(二甲氨基)吡啶(DMAP,0.058g,0.483mmol)、N-(3-二甲氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl,0.184g,0.96mmol)和中间体6(0.313 g,1.44mmol)添加到中间体112(0.300g,0.483mmol)于DCM(5.0mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌16小时。将反应物用DCM(10mL)稀释,添加硅胶并将混合物减压浓缩。通过快速柱色谱法(2%至5%乙酸乙酯/己烷) 纯化,得到呈无色油状物的化合物8(0.300g):MASS(ESI,+ve)m/z:836.40(MH+18)。

[1268] 在0℃下,将(TFA)三氟乙酸(1.0mL)逐滴添加到化合物8(0.300g,0.366 mmol)于DCM(5.0mL)中的溶液中,并且然后将反应物在室温下搅拌18h,在此期间通过TLC监测反应。反应完成后,将反应混合物用DCM稀释并真空浓缩,得到粗中间体301。将中间体301通过柱色谱法使用12%-15%乙酸乙酯和己烷作为洗脱剂来纯化,得到呈无色液体状的纯中间体

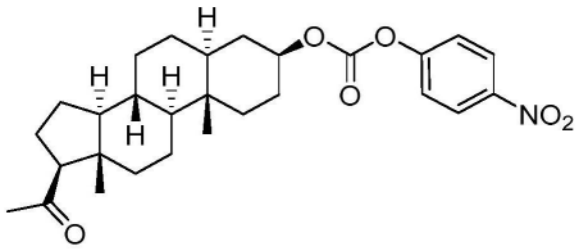
301(279mg 产率96%):MASS(ESI,+ve)m/z:780.37(MH+18)。

[1269] 实施例2:示例性化合物的合成

[1270] IAL-CDMPHB-C5bMe-2-TG-油酸酯的合成:1-(4- ((((((3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-乙酰基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊 [a]菲-3-基)氧基)羰基)氧基)甲基)-2,6-二甲基苯基)5-(1,3-双(油酰氧基)丙-2- 基)3-甲基戊二酸酯I-20。

[1271] 

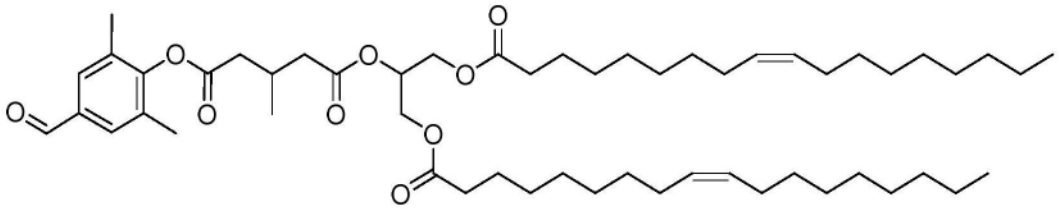
[1272] 步骤1:(3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-乙酰基-10,13-二甲基十六氢- 1H-环戊[a]菲-3-基(4-硝基苯基)碳酸酯2.2

[1273] 

[1274] 将4-硝基苯基氯甲酸酯(151mg,0.75mmol)添加到吡啶(95μL,1.18mmol) 和异别孕烷醇酮(150mg,0.47mmol)于CH_2Cl_2(5.0mL)中的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌90分钟,然后真空浓缩。将残余物通过正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,25g,Silicycle siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度: 9:1至7:3)来纯化。将含有所需化合物的级分合并

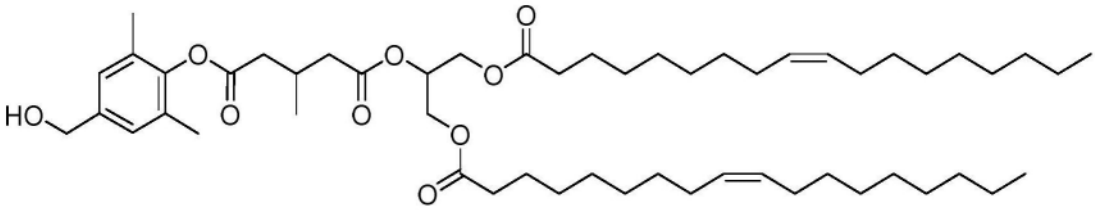
并且真空浓缩。将产物通过正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,25g,Silicycle siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度:1:0至4:1)进行再纯化,得到呈白色固体状的所需化合物2.2 (188mg,83%)。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=8.30-8.25(m,2H),7.40-7.35(m,2H),4.74-4.65(m,1H),2.52(t,J=9.0Hz,1H),2.21-2.11(m,4H), 2.05-1.95(m,2H),1.85-1.75(m,2H),1.73-1.57(m,5H),1.55-1.48(m,3H), 1.46-1.14(m,8H),1.08(dt,J=3.6,13.5Hz,1H),0.99-0.85(m,4H),0.72(dt, J=3.7,11.3Hz,1H),0.61(s,3H)。

[1275] 步骤2:1-(1,3-双(油酰氧基)丙-2-基)5-(4-甲酰基-2,6-二甲基苯基)3-甲基戊二酸酯

[1276] 

[1277] 将4-(二甲氨基)吡啶(DMAP,147mg,1.20mmol)和N-(3-二甲氨基丙基)-N′-乙基-碳二亚胺(EDC·HCl,307mg,1.60mmol)添加到中间体210(600 mg,0.80mmol)和4-羟基-3,5-二甲基苯甲醛(120mg,0.80mmol)于CH_2Cl_2 (40mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应物浓缩至接近干燥,并通过正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,40g,Silicycle siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度:1:0至7:3)来纯化,得到呈无色油状物的所需化合物(555mg,79%)。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=9.92(s,1H),7.60(s, 2H),5.39-5.26(m,5H),4.33(dd,J=4.2,11.9Hz,2H),4.15(ddd,J=0.8,6.0,12.0 Hz,2H),2.81-2.73(m,1H),2.66-2.48(m,3H),2.38(dd,J=7.1,15.3Hz,1H), 2.30(t,J=7.6Hz,4H),2.22(s,6H),2.05-1.96(m,8H),1.66-1.54(m,5H),1.38 -1.19(m,43H),1.16(d,J=6.4Hz,3H),0.87(t,J=6.9Hz,6H).^{13}C NMR(100 MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=191.5,173.4,171.3,169.5,153.2,134.2,131.6,130.3, 130.2,129.8,69.5,62.2,40.6,40.1,34.1,32.0,29.9,29.82,29.79,29.7,29.5,29.3, 29.24,29.21,27.39,27.35,27.3,25.0,22.8,19.9,16.7,14.2。

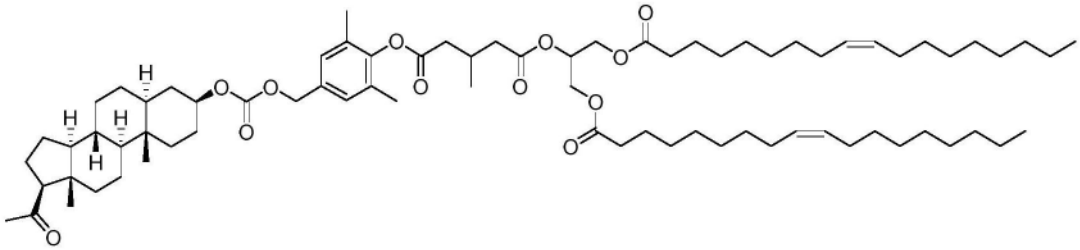
[1278] 步骤3:1-(1,3-双(油酰氧基)丙-2-基)5-(4-(羟甲基)-2,6-二甲基苯基)3-甲基戊二酸酯

[1279] 

[1280] 将硼氢化钠($NaBH_4$,24mg,0.62mmol)添加到1-(1,3-双(油酰氧基)丙-2- 基)5-(4-甲酰基-2,6-二甲基苯基)3-甲基戊二酸酯(550mg,0.62mmol)于 MeOH(5mL)和THF(10mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时,然后通过添加水淬灭。真空去除挥发物,并使用2N HCl水溶液将混合物酸化至pH=2。用乙酸乙酯萃取混合物。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,40g,Silicycle siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度:1:0至1:1)来纯化,得到呈无色油状物

的所需化合物(262mg,48%)。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=7.07(s, 2H),5.39-5.26(m,5H),4.61(s,2H),4.32(ddd,J=1.1,4.2,11.9Hz,2H),4.14 (ddd,J=1.4,6.0,11.9Hz,2H),2.73(dd,J=5.2,14.8Hz,1H),2.67-2.49(m,3H), 2.37(dd,J=7.2,15.2Hz,1H),2.30(t,J=7.5Hz,4H),2.14(s,6H),2.05-1.94(m, 8H),1.67-1.54(m,6H),1.39-1.19(m,42H),1.15(d,J=6.4Hz,3H),0.88(t, J=6.8Hz,6H)。1^3C NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=173.4,171.4,170.1,147.7, 138.5,130.4,130.2,129.9,127.4,69.4,65.1,62.2,40.7,40.3,34.1,32.1,29.9, 29.8,29.7,29.5,29.31,29.26,29.2,27.5,27.4,27.3,25.0,22.8,19.9,16.6,14.3。

[1281] 步骤4:1-(4-((((((3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-乙酰基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊[a]菲-3-基)氧基)羰基)氧基)甲基)-2,6-二甲基苯基)5-(1,3-双 (油酰氧基)丙-2-基)3-甲基戊二酸酯I-20

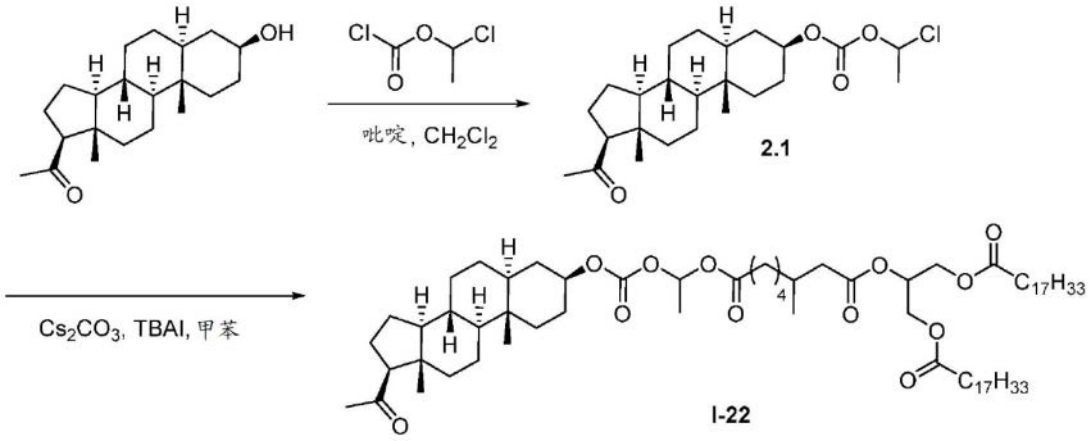
[1282] 

[1283] 在0℃下,将碳酸钾(K_2CO_3,122mg,0.88mmol)添加到1-(1,3-双(油酰氧基)丙-2-基)5-(4-(羟甲基)-2,6-二甲基苯基)3-甲基戊二酸酯(130mg,0.15 mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中的混合物中。将混合物在0℃下搅拌 30min。添加化合物2.2(71mg,0.15mmol),并且将混合物温热至室温并在室温下搅拌24h,并且然后在70℃下搅拌24h。将反应混合物冷却至室温。添加水、盐水和乙酸乙酯。分离各层。用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶上的正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,25g,Siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度:1:0至1:1) 来纯化。合并含有纯产物的级分。将残余物通过硅胶上的正相快速柱色谱法 (Biotage Isolera,12g,Siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度;1:0至7:3)来再纯化,得到呈无色油状物的所需化合物(80mg,43%)。UPLC3-MS:(XB BEH C4长酸性20至95):R_t=7.72min.,100%(ELS)。MS(ESIpos)m/z=1244.8, 1245.8$(M+NH_4+H)^+$.1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=7.07(s,2H),5.38- 5.24(m,5H),5.04(s,2H),4.61-4.50(m,1H),4.31(dd,J=4.2,12.0Hz,2H),4.14(dd,J=6.0,11.9Hz,2H),2.72(dd,J=5.1,14.8Hz,1H),2.65-2.48(m,4H),2.36 (dd,J=7.2,15.2Hz,1H),2.30(t,J=7.5Hz,4H),2.19-2.09(m,10H),2.06-1.85 (m,10H),1.79-1.49(m,12H),1.48-1.08(m,55H),1.02(dt,J=3.8,13.7Hz,1H), 0.97-0.84(m,8H),0.80(s,3H),0.69(dt,J=3.7,11.2Hz,1H),0.59(s,3H).1^3C NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=209.7,173.3,171.3,170.0,154.7,148.3,133.0, 130.4,130.1,129.8,128.8,77.9,69.4,68.9,63.9,62.2,56.7,54.2,44.7,44.3,40.7, 40.2,39.1,36.8,35.6,35.5,34.1,33.9,32.0,31.6,29.9,29.8,29.6,29.4,29.3, 29.21,29.18,28.5,27.5,27.4,27.32,27.27,24.9,24.5,22.9,22.8,21.3,19.8,16.6, 14.2,13.6,12.3。

[1284] IAL-CMSI-C8bMe-2-TG-油酸酯的合成:8-(1- (((((3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-乙酰基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊[a] 菲-3-基)氧基)羰基)氧基)乙基)1-

(1,3-双(油酰氧基)丙-2-基)3-甲基辛二酸酯I-22。

[1285]

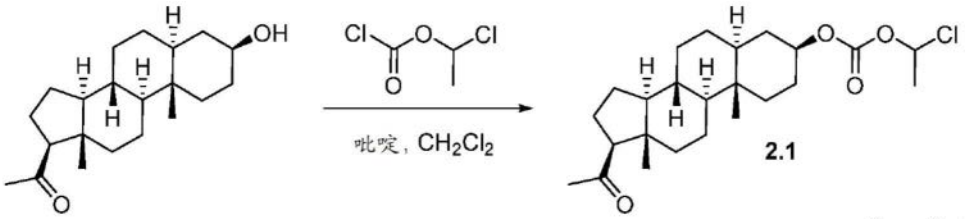


[1286] 在0℃下,将吡啶(53μL,0.66mmol)和1-氯乙基氯甲酸酯(53μL,0.50 mmol)添加到异别孕烷醇酮(105mg,0.33mmol)于CH_2Cl_2(5.0mL)中的溶液中。将所得混合物在0℃下搅拌10min,并且然后升温至室温并搅拌2h。添加水和CH_2Cl_2。分离各层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到呈无色油状物的所需化合物2.1(157mg,>100%),其未经进一步纯化即用于下一步骤。1H NMR(400MHz,CDCl3):δ(ppm)=6.40(q,J=5.8 Hz,1H),4.67-4.57(m,1H),2.49(t,J=9.1Hz,1H),2.20-2.05(m,4H),2.03- 1.85(m,2H),1.84-1.08(m,21H),1.03(dt,J=4.6,13.7Hz,1H),0.95-0.84(m, 1H),0.79(s,3H),0.68(dt,J=3.8,11.3Hz,1H),0.58(s,3H)。剩余吡啶(8%w/w)。

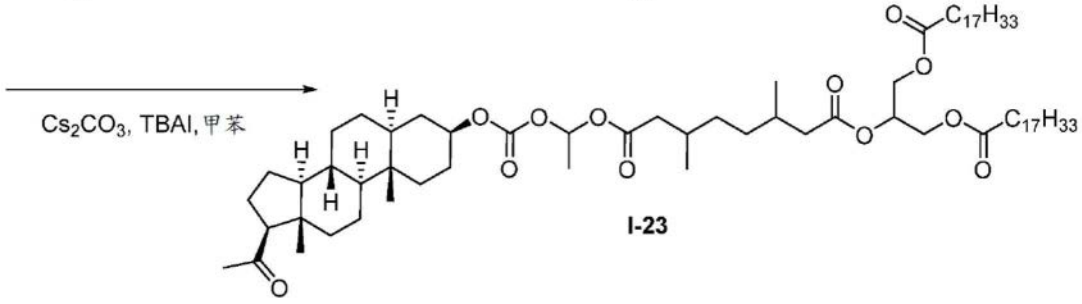
[1287] 将碳酸铯(277mg,0.85mmol)添加到中间体178(335mg,0.42mmol)于甲苯(5.0mL)中的混合物中,并将混合物在室温下搅拌15min。添加 (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-乙酰基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊[a]菲 -3-基(1-氯乙基)碳酸酯2.1(157mg,0.37mmol)和四丁基碘化铵(TBAI,68 mg,0.19mmol),并将混合物在80℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温。添加水和乙酸乙酯。分离各层。用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶上的正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,25g,Siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度:1:0至 1:1)来纯化两次。合并含有纯产物的级分,并且通过旋转蒸发去除溶剂,得到呈无色油状物的所需化合物(327mg,75%)。UPLC3-MS:(XB BEH C4长酸性20至95):R_t=7.68min.,100%(ELS)。MS(ESIpos)m/z=1196.9,1197.8 $(M+NH_4+H)^+$。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=6.73(q,J=5.4Hz,1H), 5.37-5.20(m,6H),4.60-4.50(m,1H),4.27(dd,J=4.3,11.9Hz,2H),4.12(dd,J=6.0,11.9Hz,2H),2.49(t,J=9.1Hz,1H),2.36-2.23(m,7H),2.19-2.06(m, 5H),2.05-1.84(m,11H),1.79-1.51(m,13H),1.48(d,J=5.4Hz,3H),1.45-1.07 (m,56H),1.00(dt,J=3.8,13.6Hz,1H),0.93-0.83(m,11H),0.79(s,3H),0.68 (dt,J=3.7,11.2Hz,1H),0.58(s,3H)。1^3C NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)= 209.6,173.3,172.2,171.6,152.6,130.1,129.8,91.1,78.3,69.0,63.9,62.2,56.7, 54.1,53.5,44.7,44.6,44.3,41.6,39.1,36.7,36.3,35.53,35.51,34.1,34.0,33.8, 31.99,31.97,31.6,30.2,29.9,29.79,29.75,29.7,29.61,29.56,29.4,29.3,29.20, 29.17,28.5,27.31,27.26,26.4,24.9,24.7,24.5,22.9,22.8,21.3,19.7,19.5,14.2, 13.5,12.2。

[1288] IAL-CMSI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯的合成:1-(1- (((((3S,5S,8R,9S,10S,13S,

14S,17S)-17-乙酰基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊[a] 菲-3-基)氧基)羰基)氧基)乙基)8-(1,3-双(油酰氧基)丙-2-基)3,6-二甲基辛二酸酯I-23。

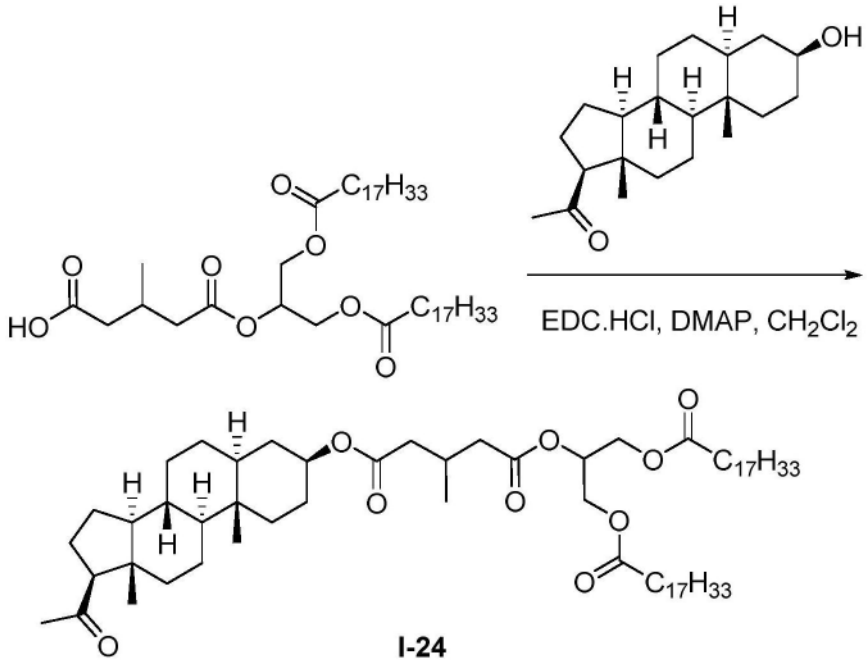


[1289]



[1290] 将碳酸铯(274mg,0.84mmol)添加到中间体176(338mg,0.42mmol)于甲苯(5.0mL)中的混合物中,并将混合物在室温下搅拌15min。添加上述I- 22合成中所述的化合物2.1(155mg,0.37mmol)和四丁基碘化铵(TBAI,68 mg,0.18mmol),并将混合物在80℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温。添加水和乙酸乙酯。分离各层。用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶上的正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,25g,Siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度:1:0至 1:1)来纯化两次。合并含有纯产物的级分,并且蒸发溶剂,得到呈无色油状物的所需化合物(295mg,67%)。UPLC3-MS:(XB BEH C4长酸性20至95): R_t=7.72min.,100%(ELS)。MS(ESIpos)m/z=1210.9,1211.8$(M+NH_4+H)^+$. ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=6.75(q,J=5.4Hz,1H),5.39-5.23(m, 6H),4.61-4.51(m,1H),4.28(dd,J=4.3,11.9Hz,2H),4.13(dd,J=6.0,11.9Hz, 2H),2.51(t,J=8.9Hz,1H),2.37-2.27(m,6H),2.18-2.07(m,6H),2.04-1.84 (m,12H),1.80-1.52(m,12H),1.49(d,J=5.4Hz,3H),1.45-1.08(m,58H),1.02 (dt,J=3.8,13.6Hz,1H),0.93(dd,J=1.7,6.6Hz,7H),0.87(t,J=6.8Hz,7H),0.80 (s,3H),0.69(dt,J=3.6,11.3Hz,1H),0.59(s,3H)。^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$): δ(ppm)=209.7,173.4,172.2,171.1,152.7,130.1,129.8,91.1,78.3,69.0,63.9, 62.3,56.7,54.2,53.6,44.7,44.3,41.8,41.7,41.6,41.5,39.1,36.8,35.57,35.55, 34.14,34.08,34.03,33.96,33.9,33.8,32.03,32.00,31.6,30.6,30.5,30.4,30.3, 29.9,29.83,29.79,29.75,29.7,29.5,29.3,29.24,29.22,28.5,27.4,27.3,25.0, 24.5,22.9,22.8,21.3,19.78,19.75,19.7,19.59,19.57,19.5,14.3,13.6,12.3。

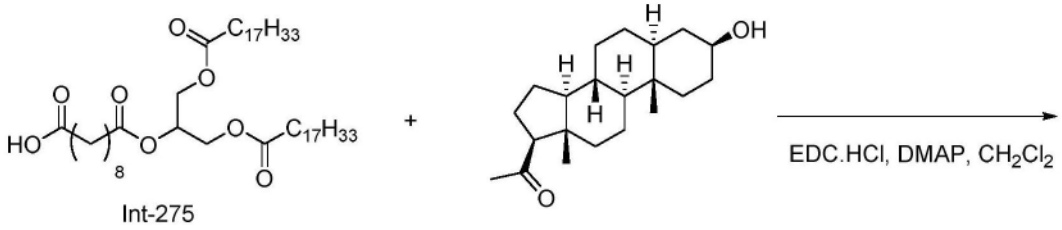
[1291] IAL-C5bMe-2-TG-油酸酯的合成:1-((3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17- 乙酰基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊[a]菲-3-基)5-(1,3-双(油酰氧基)丙-2-基) 3-甲基戊二酸酯I-24。

[1292] 

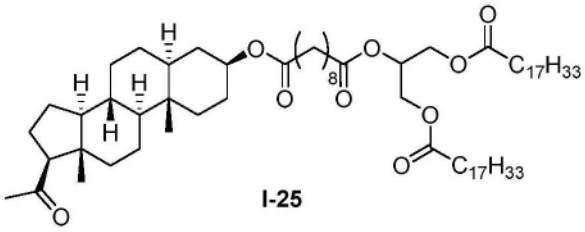
I-24

[1293] 将4-(二甲氨基)吡啶(DMAP,46mg,0.38mmol)和N-(3-二甲氨基丙基)- N′-乙基-碳二亚胺(EDC·HCl,96mg,0.50mmol)添加到异别孕烷醇酮(80mg, 0.25mmol)和中间体210(187mg,0.25mmol)于CH_2Cl_2(3.0mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌18小时,然后真空浓缩。将残余物通过硅胶上的正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,25g,Siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度;1:0至7:3)来纯化,得到呈无色油状物的所需化合物(200mg,76%)。UPLC3-MS:(XB BEH C4长酸性20至95):R_t=7.64min.,100%(ELS)。MS (ESIpos)m/z=1066.78,1067.71$(M+NH_4^+H)^+$.1H NMR(400MHz,$CDCl_3$): δ(ppm)=5.35-5.20(m,5H),4.71-4.62(m,1H),4.27(ddd,J=1.4,4.1,12.0Hz, 2H),4.10(dd,J=6.0,12.0Hz,2H),2.49(t,J=8.9Hz,1H),2.45-2.05(m,14H), 2.03-1.91(m,9H),1.81-0.75(m,79H),0.66(dt,J=3.0,11.6Hz,1H),0.56(s, 3H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=209.5,173.2,171.7,171.4,130.0, 129.7,73.6,69.1,63.8,62.1,56.7,54.1,44.7,44.2,41.1,40.8,39.1,36.8,35.6, 35.5,34.0,32.0,31.5,29.81,29.75,29.6,29.4,29.22,29.16,29.1,28.5,27.6,27.5, 27.3,27.2,24.9,24.4,22.8,22.7,21.3,19.6,14.2,13.5,12.3。

[1294] IAL-C10-2-TG-油酸酯的合成:1-((3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-乙酰基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊[a]菲-3-基)10-(1,3-双(油酰氧基)丙-2-基) 癸二酸酯I-25。



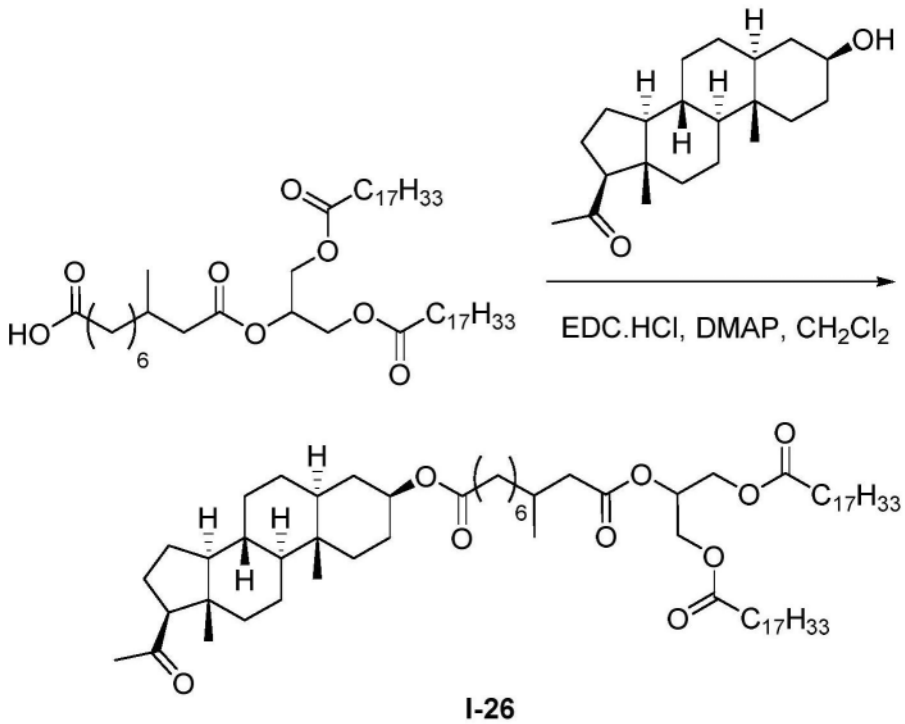
[1295]



[1296] 将DMAP(66mg,0.54mmol)和EDC·HCl(38mg,0.72mmol)添加到异别孕烷醇酮(115mg,0.36mmol)和中间体275(290mg,0.36mmol)于CH_2Cl_2 (7.0mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌1天,然后真空浓缩。将残余物通过硅胶上的正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,25g,Siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度;1:0至1:1)来纯化,得到呈无色胶状物的所需化合物 (231mg,58%)。UPLC3-MS:(XB BEH C4长酸性20至95):Rt=7.87min.,100%(ELS)。MS(ESIpos)m/z=1122.91,1123.77$(M+NH_4^+H)^+$。1H NMR(400 MHz,CDCl3):δ(ppm)=5.38-5.21(m,5H),4.73-4.63(m,1H),4.28(dd,J=4.3, 11.9Hz,2H),4.13(dd,J=5.9,11.9Hz,2H),2.51(t,J=8.9Hz,1H),2.30(t,J=7.5 Hz,6H),2.23(t,J=7.5Hz,2H),2.19-2.07(m,4H),2.06-1.91(m,9H),1.84- 1.51(m,16H),1.51-1.07(m,60H),1.02(dt,J=3.7,13.5Hz,1H),0.96-0.84(m, 7H),0.81(s,3H),0.69(dt,J=3.6,11.3Hz,1H),0.59(s,3H)。13C NMR(100MHz, CDCl3):δ(ppm)=209.4,173.3,173.2,172.7,130.0,129.7,73.3,68.9,63.8,62.1, 56.6,54.1,44.7,44.2,39.0,36.8,35.52,35.48,34.7,34.2,34.0,31.9,31.5,29.8, 29.7,29.64,29.55,29.5,29.4,29.34,29.29,29.2,29.11,29.09,29.0,28.5,27.5, 27.23,27.18,25.0,24.9,24.4,22.8,22.7,21.2,14.1,13.5,12.2。

[1297] IAL-C10bMe-2-TG-油酸酯的合成:10-((3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)- 17-乙酰基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊[a]菲-3-基)1-(1,3-双(油酰氧基)丙-2- 基)3-甲基癸二酸酯I-26。

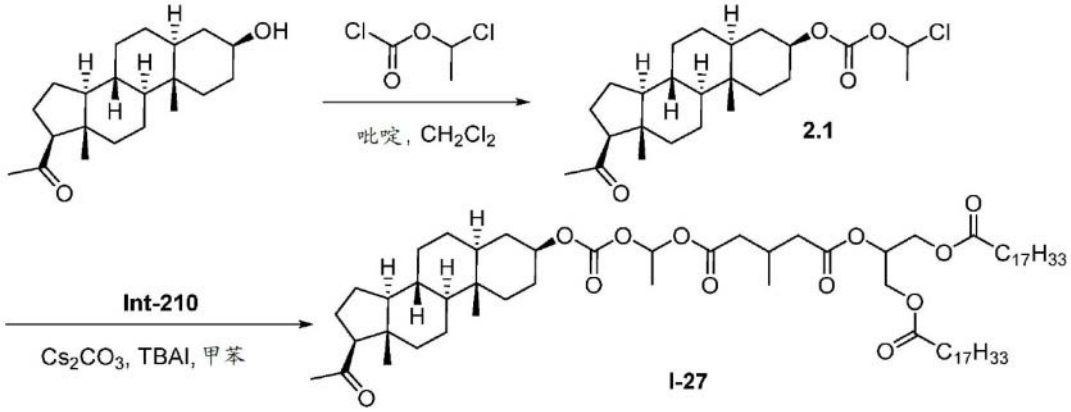
[1298]



I-26

[1299] 将DMAP(57mg,0.47mmol)和EDC·HCl(119mg,0.62mmol)添加到异别孕烷醇酮(100mg,0.31mmol)和中间体187(257mg,0.31mmol)于CH_2Cl_2 (7.0mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌2天,然后真空浓缩。将残余物通过硅胶上的正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,25g,Siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度:1:0至1:1)来纯化。将含有所需产物的级分真空浓缩。将产物通过硅胶上的正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,25g,Siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度;1:0至7:3)来再纯化,得到呈无色油状物的所需化合物(133mg,38%)。UPLC3-MS:(XB BEH C4长酸性20至95):R_t=7.94 min.,100%(ELS)。MS(ESIpos)m/z=1136.9,1137.8$(M+NH4^+ +H)^+$。1H NMR (400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=5.38-5.22(m,5H),4.73-4.62(m,1H),4.27(dd, J=4.2,11.9Hz,2H),4.12(dd,J=6.0,11.9Hz,2H),2.49(t,J=8.9Hz,1H),2.34- 2.20(m,8H),2.17-2.05(m,5H),2.05-1.85(m,10H),1.83-1.07(m,79H),1.01 (dt,J=3.7,13.5Hz,1H),0.92-0.83(m,11H),0.80(s,3H),0.68(dt,J=3.6,11.3 Hz,1H),0.58(s,3H)。1^3C NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=209.6,173.4,173.32,173.29,172.3,130.1,129.8,73.4,68.9,63.9,62.2,56.7,54.2,44.7,44.3,41.7, 39.1,36.9,36.7,35.6,35.5,34.8,34.1,32.0,31.6,30.4,29.9,29.79,29.75,29.7, 29.61,29.56,29.49,29.45,29.41,29.35,29.3,29.19,29.17,28.6,27.6,27.30, 27.25,26.8,25.1,24.9,24.5,22.9,22.8,21.3,19.6,14.2,13.5,12.3。

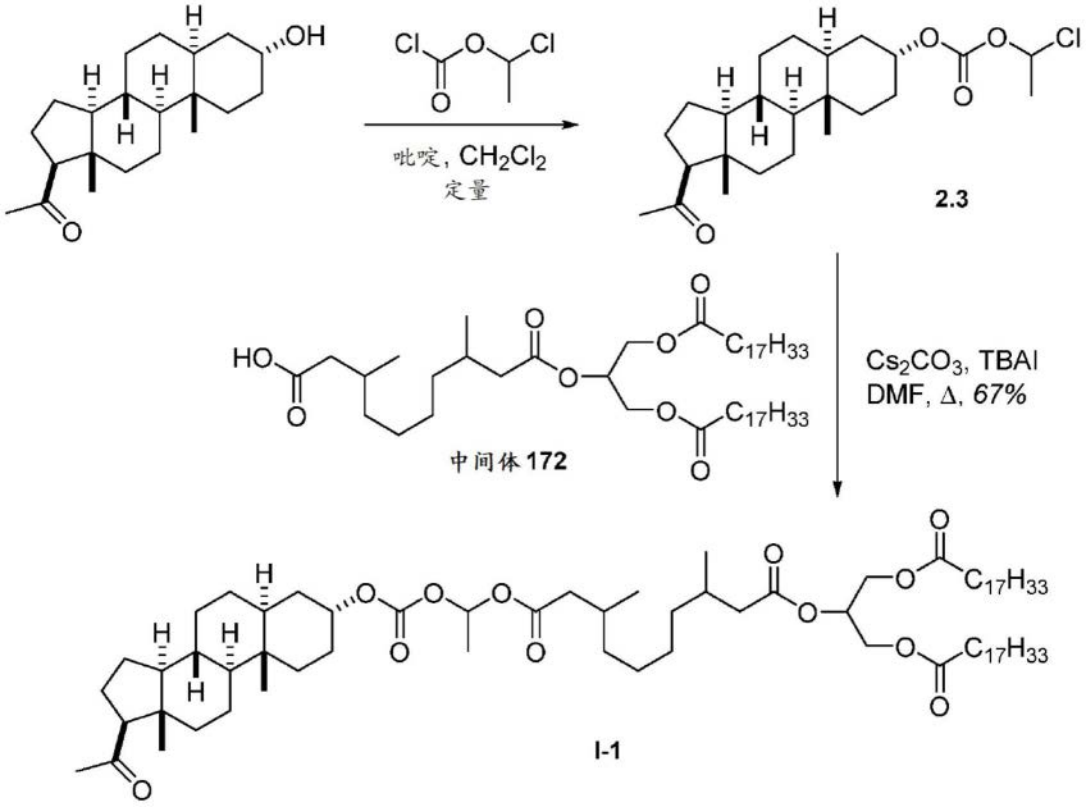
[1300] IAL-CMSI-C5bMe-2-TG-油酸酯的合成:1-(1- (((((3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-乙酰基-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊[a] 菲-3-基)氧基)羰基)氧基)乙基)5-(1,3-双(油酰氧基)丙-2-基)3-甲基戊二酸酯 I-27。

[1301] 

[1302] 将碳酸铯(Cs_2CO_3,224mg,0.69mmol)添加到中间体210(258mg,0.34 mmol)于甲苯(5.0mL)中的混合物中,并将混合物在室温下搅拌15min。添加上述I-22的合成中所述的化合物2.1(127mg,0.30mmol)和四丁基碘化铵 (TBAI,55mg,0.15mmol),并将混合物在80℃下搅拌1h。将反应混合物冷却至室温。添加水和乙酸乙酯。分离各层。用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶上的正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,25g,Siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc (梯度;1:0至1:1)来纯化,得到呈无色油状物的所需化合物(224mg,66%)。UPLC3-MS:(XB BEH C4长酸性20至95):R_t=7.53min.,100%(ELS)。MS (ESIpos)m/z=1154.83,1155.69$(M+NH_4^+H)^+$。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=6.74(q,J=5.4Hz,1H),5.37-5.20(m,5H),4.60-4.50(m,1H),4.31- 4.24(m,2H),4.12(dd,J=7.5,4.4Hz,2H),2.53-2.36(m,4H),2.32-2.18(m, 6H),2.18-2.08(m,4H),2.05-1.84(m,10H),1.79-1.06(m,67H),1.06-0.96 (m,4H),0.96-0.83(m,7H),0.79(s,3H),0.68(dt,J=3.7,11.2Hz,1H),0.58(s, 3H)。1^3C NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=209.6,173.3,171.3,170.24,170.21, 152.6,130.1,129.8,91.2,78.3,69.2,63.9,62.2,56.7,54.1,44.7,44.6,44.3,40.63, 40.55,40.5,40.4,39.1,36.7,35.53,35.52,34.1,33.8,33.7,32.00,31.97,31.6, 29.9,29.80,29.76,29.7,29.62,29.58,29.5,29.4,29.3,29.21,29.18,28.5,27.31, 27.27,27.2,24.9,24.5,22.9,22.8,21.3,19.7,19.6,19.5,14.2,13.5,12.3。

[1303] ALL-CMSI-C10b'bMe-2-TG-油酸酯的合成:I-1。

[1304]



[1305] 步骤1:化合物2.3的制备

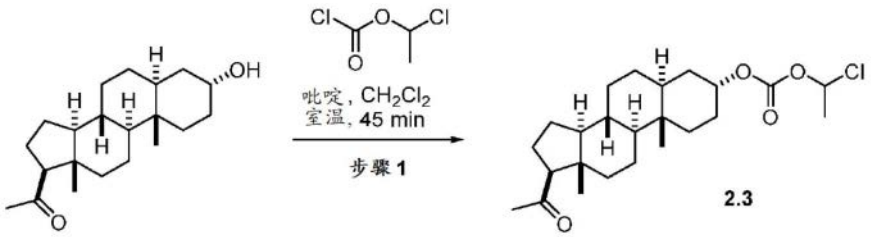
[1306] 在0℃下,将1-氯乙基氯甲酸酯(67.8μL,0.628mmol)和吡啶(95.2μL, 1.18mmol)添加到含别孕烷醇酮(125mg,0.393mmol)的CH_2Cl_2(5mL)中,并将混合物在0℃下搅拌30分钟,并且然后在室温下搅拌两小时。将反应物用CH_2Cl_2(30mL)稀释,并且将有机相用水和盐水(各30mL)洗涤,干燥 ($MgSO_4$)并减压浓缩,得到呈无色固体状的粗化合物2.3(167mg,定量),其未经纯化即使用;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.447/6.444(各q,J=5.8Hz, 1H),4.98(m,1H),2.52(t,J=8.4Hz,1H),2.14(m,1H),2.111/2.109(各s,3H), 2.01(m,1H),1.86(m,1H),1.849/1.846(各d,J=5.8Hz,3H),1.74-1.49(m, 9H),1.44-1.10(m,8H),1.02-0.78(m,2H),0.80(s,3H),0.60(s,3H)。

[1307] 步骤2:ALL-CMSI-C10b'bMe-2-TG-油酸酯I-1

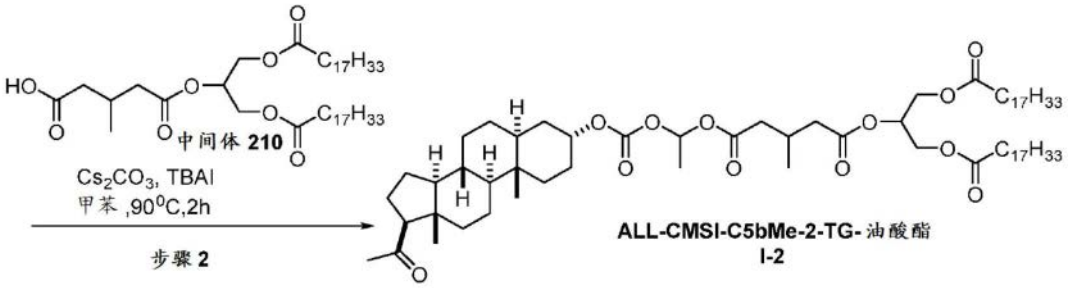
[1308] 将碳酸铯(Cs_2CO_3,43.4mg,133μmol)和四-正丁基碘化铵(TBAI,8.2mg, 22.2μmol)添加到中间体172(37.0mg,44.4μmol)和化合物2.3(18.9mg,44.4 μmol)于DMF(2mL)中的悬浮液中,并将混合物在60℃下搅拌1.5小时。将反应物冷却至室温,用乙酸乙酯(30mL)稀释,并且将有机相用水和盐水(各 30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法(8%至10%乙酸乙酯/己烷)得到呈无色油状物的ALL-CMSI-C10b'bMe-2-TG-油酸酯I-1(36.5mg,67%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ6.776/6.770(各q,J=5.4Hz, 1H),5.39-5.22(m,5H),4.91(m,1H),4.28(dd,J=11.9,4.2Hz,2H),4.13(dd, J=11.9,6.0Hz,2H),2.51(t,J=8.9Hz,1H),2.37-2.25(m,6H),2.18-2.06(m, 3H),2.10(s,3H),2.05-1.77(m,12H),1.72-1.45(m,18H),1.43-1.07(m, 53H),0.93(d,J=6.6Hz,3H),0.92(d,J=6.6Hz,3H),1.00-0.74(m,3H),0.87 (t,J=6.4Hz,6H),0.78(s,3H),0.59(s,3H).^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ209.8 (C),173.4(2C;C),172.4(C),171.2(C),152.8(C),130.2(2C;CH),129.8(2C; CH),91.2(CH),75.2(CH),69.0(CH),63.9(CH),62.3(2C;CH_2),56.9(CH),54.0 (CH),

44.4(C),41.8-41.6(2C;CH_2),39.8(CH),39.2(CH_2),36.8-36.6(2C; CH_2),35.9(C),35.5(CH),34.2(2C;CH_2),32.82/32.79(CH_2),32.7(CH_2),32.0 (2C;CH_2),31.9(CH_2),31.7(CH_3),30.5(CH),30.3(CH),29.9(2C;CH_2),29.8 (2C;CH_2),29.7(2C;CH_2),29.5(4C;CH_2),29.3(2C;CH_2),29.24(2C;CH_2),29.22 (2C;CH_2),28.3(CH_2),27.4(2C;CH_2),27.3(2C;CH_2),27.20(CH_2),27.17(CH_2), 26.1/26.0(CH_2),25.0(2C;CH_2),24.5(CH_2),22.9(CH_2),22.8(2C;CH_2),20.9 (CH_2),19.8-19.6(3C;CH_3),14.3(2C;CH_3),13.6(CH_3),11.4(CH_3)。注:观察到C10b'bMe接头的几个^{13}C NMR信号的多个峰,这些峰被报告为一系列峰 (例如:34.1-33.8ppm)。

[1309] ALL-CMSI-C5bMe-2-TG-油酸酯的合成:I-2。



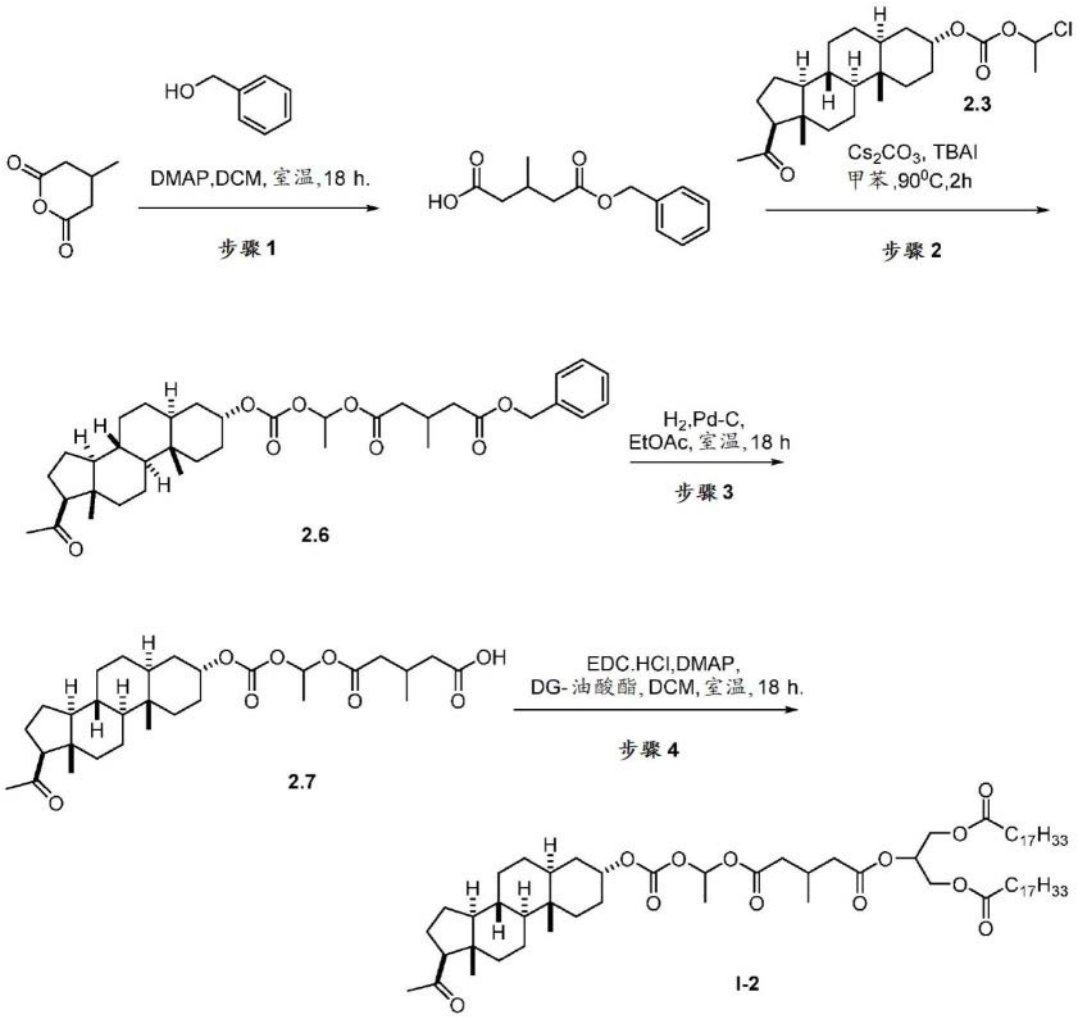
[1310]



[1311] 向中间体210(11.6g,15.56mmol)于甲苯(100mL)中的溶液中添加 Cs_2CO_3(10.1g,31.132mmol),并将混合物在室温下搅拌15min,然后在室温下添加化合物2.3(6.6g,15.566mmol,如I-1的合成中所述制备)(预先溶解于100mL甲苯中)和TBAI(2.87g,7.783mmol)。将反应混合物加热至90℃并搅拌2h。通过TLC监测反应。反应完成后,将反应混合物用水(200ml)稀释,并用乙酸乙酯(3x 300ml)萃取,然后将合并的有机层经Na_2SO_4干燥。过滤混合物,并且真空浓缩滤液,得到粗产物,将其通过柱色谱法使用硅胶 (100-200目)来纯化。以20%乙酸乙酯和己烷作为流动相洗脱纯化合物。真空浓缩纯级分,得到呈粘性油状物的所需ALL-CMSI-C5bMe-TG-油酸酯I-2 (8.5g,48%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.77(q,J=5.5Hz,1H),5.40-5.22 (m,5H),4.92(q,J=2.4Hz,1H),4.29(dt,J=11.8,4.2Hz,2H),4.13(dd,J=12.0, 6.0Hz,2H),2.52(t,J=8.9Hz,1H),2.43(ddd,J=16.6,5.6,3.2Hz,3H),2.31(t, J=7.6Hz,5H),2.25(dd,J=7.7,2.2Hz,1H),2.14(s,1H),2.11(s,3H),2.00(q, J=6.5Hz,8H),1.76-1.59(m,8H),1.51(dd,J=9.8,5.5Hz,6H),1.40(dd,J= 12.1,3.6Hz,1H),1.31(d,J=9.8Hz,50H),1.14(ddt,J=18.8,12.7,7.3Hz,3H), 1.03(d,J=6.0Hz,3H),0.95(dt,J=12.4,6.2Hz,2H),0.88(t,J=6.6Hz,6H), 0.82(d,J=4.1Hz,1H),0.79(s,3H),0.60(s,3H).^{13}C NMR(101MHz,氯仿-d)δ 209.74(1C),173.28(2C),171.30(1C),170.17(1C),152.67(1C),130.04(1C), 129.73(1C),91.15(1C),75.23(1C),69.14(1C),63.83(1C),62.08(1C),56.76(1C), 53.83(1C),44.26(1C),40.50(1C),40.37(1C),39.66(1C),39.08(1C),35.75(1C), 35.43(1C),34.02(1C),32.69(1C),32.60(1C),31.94(1C),31.75(1C),31.59(1C), 29.80-29.13(28C),28.18(1C),27.26(1C),27.22(1C),

24.85(1C),24.40(1C), 22.79(1C),22.73(1C),20.80(1C),19.67(1C),19.52(1C),14.17(1C),13.50(1C), 11.33(1C)。ELSD:17.08min,99.71％纯度;LCMS:10.13,100％纯度;MASS(ESI,$_+$ve)m/z:1155.26(MH^+18)。

[1312] ALL-CMSI-C5bMe-2-TG-油酸酯的替代合成:I-2。

[1313] 

[1314] 步骤1:5-(苄氧基)-3-甲基-5-氧代戊酸的合成

[1315] 向化合物4-甲基二氢-2H-吡喃-2,6(3H)-二酮(3.0g,23.428mmol)和 DMAP(1.42g,11.71mmol)于DCM(60ml)中的溶液中添加苄醇(1.26g,11.71 mmol),然后将反应混合物在0℃下于室温搅拌18h。通过TLC监测反应,并且在反应完成后,真空浓缩反应混合物,得到粗化合物,通过柱色谱法使用12％乙酸乙酯和正己烷作为洗脱剂纯化该粗化合物,得到呈淡黄色液体状的纯5-(苄氧基)-3-甲基-5-氧代戊酸(2.5g,45.5％)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.37(s,5H),5.14(s,2H),2.87(dd,J＝16.9,4.1Hz,1H),2.59-2.37(m, 2H),2.32(m,2H),1.07(d,J＝6.1Hz,3H)。

[1316] 步骤2:化合物2.6的合成

[1317] 向5-(苄氧基)-3-甲基-5-氧代戊酸(3.34g,78.58mmol)于甲苯(30ml)中的溶液中添加Cs_2CO_3(5.12g,157.17mmol)。将反应物在室温下搅拌15min,并且然后在室温下添加化合物2.3(1.85g,78.75mmol)(预先溶解于30ml甲苯中)和TBAI(2.87g,7.783mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌2h。通过 TLC监测反应,并且反应完成后,将反应混合物用水(200ml)

稀释并用乙酸乙酯(3x 200ml)萃取,将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,真空蒸馏,得到粗化合物,通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)将其纯化。以15%乙酸乙酯和己烷作为流动相洗脱纯化合物,然后在旋转蒸气中浓缩纯级分,得到呈粘性油状物的纯化合物2.6(3.0g,61.22%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.39(m, 5H),6.81(s,1H),5.16(s,2H),4.95(m,1H),2.60-2.41(m,1H),2.40-2.24(m, 1H),2.19-2.15(m,6H),2.05-1.89(d,J=15.3Hz,4H),1.68-1.49(m,14H),1.36 (dt,J=44.3,5.7Hz,4H),1.26-1.19(dt,J=10.7,4.8Hz,4H),1.07-0.65(m,9H)。

[1318] 步骤3:化合物2.7的合成

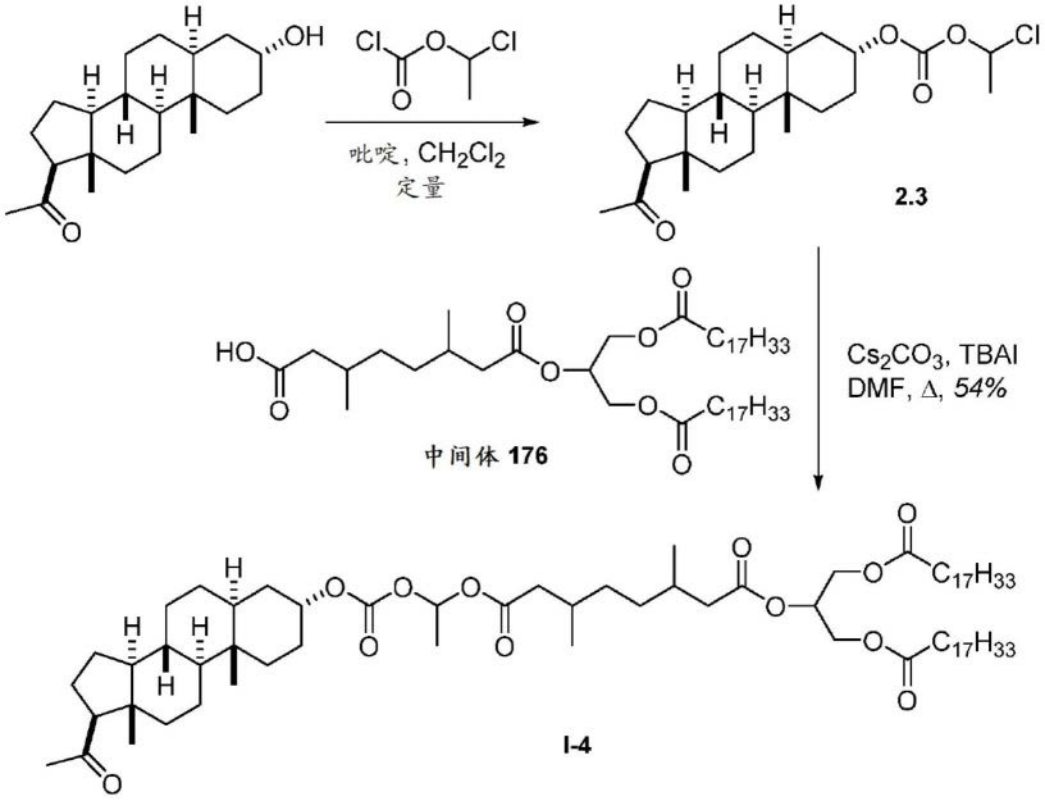
[1319] 向化合物2.6(3.0g,4.80mmol)于乙酸乙酯(100ml)中的溶液中添加钯/ 碳(10% w/w,3.0g),并且将所得悬浮液抽真空并用N_2冲洗三次。然后将反应混合物在20kg H_2压力下在室温下搅拌18h。反应完成后,将反应混合物通过硅藻土床过滤,并用乙酸乙酯(200ml)洗涤。减压浓缩滤液,得到呈无色油状物的粗化合物2.7(1.6g,72%),其未经纯化即用于下一步骤。^{1}H NMR (400MHz,氯仿-d)δ6.82(m,1H),4.97(d,J=3.1Hz,1H),2.62-2.43(m,3H),2.37(s,1H),2.42-2.28(m,2H),2.21(dd,J=11.0,9.1Hz,4H),2.16(s,2H),2.12 -1.99(m,6H),1.70(s,1H),1.63-1.51(m,4H),1.49-1.38(m,8H),1.41-1.26 (m,2H),1.31-1.14(m,3H),1.11(d,J=6.0Hz,2H),1.07-0.64(s,6H)。

[1320] 步骤4:I-2的合成

[1321] 在室温下,向化合物2.7(1.0g,1.87mmol)和中间体112(0.69g,1.12 mmol)于DCM(20ml)中的溶液中添加EDC·HCl(0.89g,4.67mmol)和DMAP (0.28g,1.87mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌18h。通过TLC监测反应进程。反应完成后,真空浓缩反应混合物,得到粗物质,通过柱色谱法纯化使用5%乙酸乙酯和正己烷作为洗脱剂来纯化该粗物质,得到呈淡黄色粘性液体状的纯I-2(1.05g,49.9%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.82(s,1H),5.38-5.31(m,5H),4.96(q,J=2.4Hz,1H),4.19(dt,J=11.8,4.2Hz,2H),4.15 (dd,J=12.0,6.0Hz,2H),2.52(t,J=8.9Hz,1H),2.49-2.45(ddd,J=16.6,5.6, 3.2Hz,3H),2.34(t,J=7.6Hz,5H),2.28(dd,J=7.7,2.2Hz,1H),2.15(s,3H), 2.05(q,J=6.5Hz,8H),1.70-1.56(m,8H),1.45-1.30(d,J=9.8Hz,50H),1.08 (ddt,J=18.8,12.7,7.3Hz,3H),1.00(d,J=6.0Hz,2H),0.97(dt,J=12.4,6.2 Hz,2H),0.88(t,J=6.6Hz,6H),0.82)d,J=4.1Hz,1H),0.79(s,3H),0.60(s,3H).^{13}C NMR(101MHz,氯仿-d)δ209.74(1C),173.25(2C),171.28(1C),170.18(1C), 152.68(1C),130.03(2C),129.73(2C),91.15(1C),75.23(1C),69.16(1C),63.83 (1C),62.08(2C),56.77(1C),53.85(1C),44.25(1C),40.48(1C),39.67(1C),39.08 (1C),35.75(1C),35.43(1C),34.01(1C),32.71(1C),32.60(1C),31.93-29.12(21C),28.18-27.20(8C),25.91(1C),24.85(1C),24.39(1C),22.81(2C),22.71 (1C),20.80(1C),19.66(1C),19.46(1C),14.15(1C),13.48(1C),11.32(2C)。ELSD:12.37min,98.44%纯度。MASS(ESI,$_+$ve)m/z:1154.73(MH^+18)。

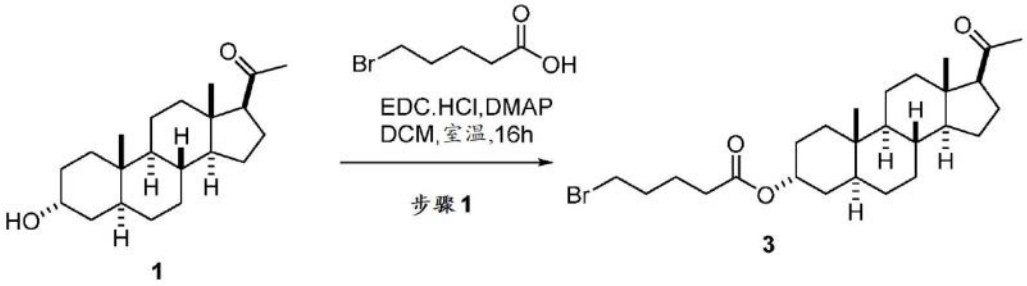
[1322] ALL-CMSI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯I-4的合成。

[1323]

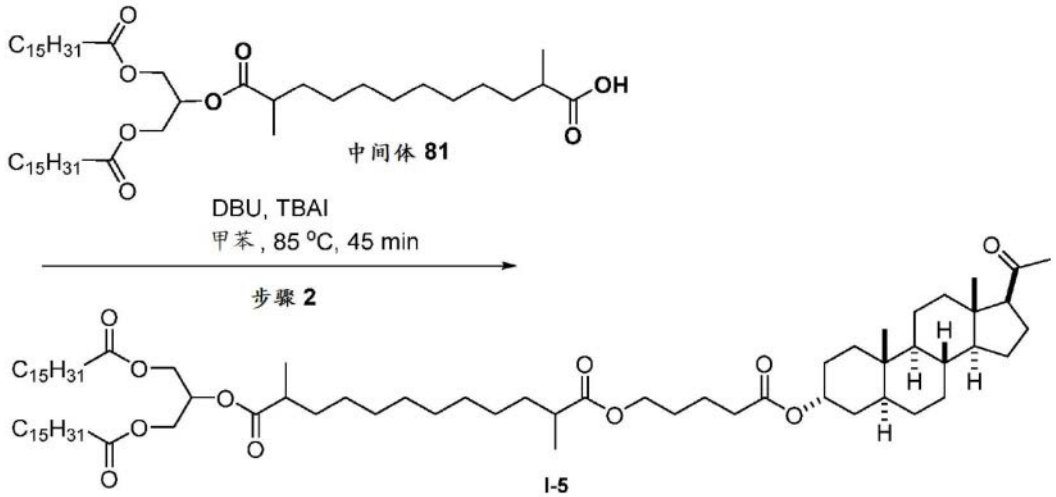


[1324] 将碳酸铯(Cs_2CO_3,42.5mg,131μmol)和四-正丁基碘化铵(TBAI,8.0mg，21.7μmol)添加到中间体176(35.0mg,43.5μmol)和化合物2.3(18.5mg,43.5 μmol)于DMF(2mL)中的悬浮液中,并将混合物在60℃下搅拌3.5小时。将反应物冷却至室温,用乙酸乙酯(30mL)稀释,并且将有机相用水和盐水(各 30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法(8%至12%乙酸乙酯/己烷)得到呈无色油状物的ALL-CMSI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯I-4(28.2mg,54%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ6.779/6.775(各q,J＝5.4Hz，1H),5.41-5.22(m,5H),4.92(m,1H),4.29(dd,J＝11.9,4.3Hz,2H),4.14(dd，J＝11.9,6.0Hz,2H),2.52(t,J＝8.9Hz,1H),2.37-2.27(m,6H),2.19-2.07(m，3H),2.11(s,3H),2.07-1.79(m,12H),1.72-1.46(m,15H),1.522/1.520(各d，J＝5.4Hz,3H),1.43-1.09(m,50H),1.00-0.75(m,8H),0.88(t,J＝6.9Hz，6H),0.79(s,3H),0.60(s,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ209.8(C),173.4 (2C;C),172.2(C),171.1(C),152.8(C),130.2(2C;CH),129.9(2C;CH),91.2 (CH),75.3(CH),69.0(CH),64.0(CH),62.3(2C;CH_2),56.9(CH),54.0(CH)， 44.4(C),41.8-41.5(2C;CH_2),39.8(CH),39.2(CH_2),35.9(C),35.6(CH),34.2 (2C;CH_2),34.1-33.8(2C;CH_2),32.84/32.79(CH_2),32.7(CH_2),32.0(2C;CH_2)， 31.9(CH_2),31.7(CH_3),30.7-30.3(2C;CH),29.9(2C;CH_2),29.8(2C;CH_2)， 29.7(2C;CH_2),29.46(2C;CH_2),29.45(2C;CH_2),29.31(2C;CH_2),29.25(2C; CH_2),29.23(2C;CH_2),28.3(CH_2),27.4(2C;CH_2),27.3(2C;CH_2),26.1/26.0(CH_2),25.0(2C;CH_2),24.5(CH_2),22.9(CH_2),22.8(2C;CH_2),20.9(CH_2),19.8 -19.5(3C;CH_3),14.2(2C;CH_3),13.6(CH_3),11.4(CH_3)。注:观察到C8b'bMe 接头的大多数^{13}C NMR信号的多个峰,这些峰被报告为一系列峰(例如:34.1 -33.8ppm)。

[1325] ALL-FSI5-C12a'aMe-2-TG I-5的合成。



[1326]



[1327] 步骤1:化合物3

[1328] 向别孕烯醇酮(200mg,0.62mmol)于DCM(3ml)中的溶液中添加 EDC.HCl(300mg,1.57mmol)和DMAP(38mg,0.31μmmol)并在室温下搅拌15min,然后在室温下添加5-溴戊酸(220mg,1.13mmol)并在室温下搅拌 16h。通过TLC监测反应,并且反应完成后,将反应混合物用水(10ml)稀释并用DCM(3x 10ml)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗物质。将粗物质通过柱纯化进行纯化。以4%乙酸乙酯/己烷洗脱产物,得到呈白色固体状的3(270mg,89.30%)。^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ5.11-5.05 (m,1H),3.48(t,2H),2.57(t,1H),2.40(t,2H),2.16(s,3H),2.08-2.02(m,1H), 2.10-1.90(m,2H),1.90-1.79(m,2H),1.75-1.60(m,4H),1.59-1.40(m,4H),1.35- 1.15(m,7H),1.01(m,2H),0.84(s,6H),0.65(s,4H)。

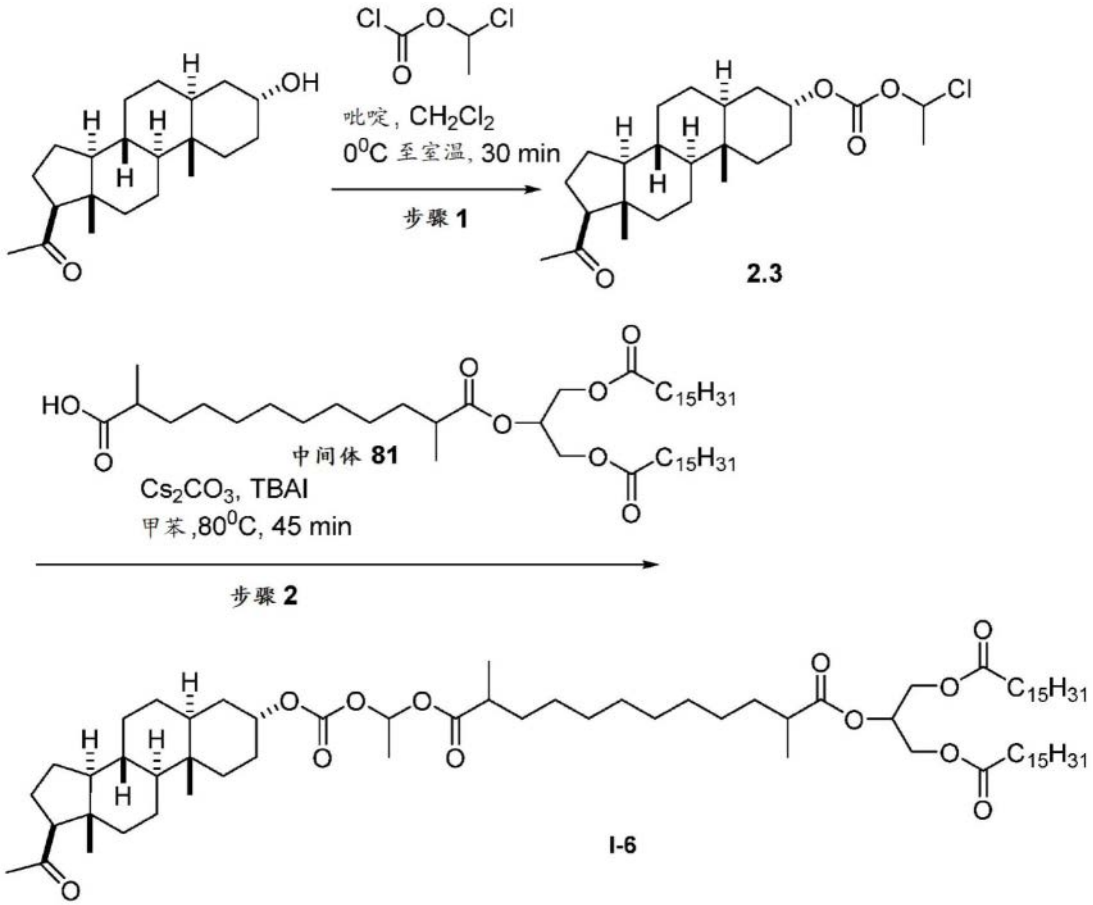
[1329] 步骤2:ALL-FSI5-C12a'aMe-TG I-5

[1330] 向中间体81(0.20g,0.24mmol)于甲苯(3ml)中的溶液中添加DBU(0.075 g,0.49mmol)并在室温下搅拌15min,然后在室温下添加化合物3(0.118g, 0.24mmol)和TBAI(0.045g,0.12mmol)。将反应混合物在85℃下搅拌45 min。通过TLC监测反应,并且反应完成后,将反应混合物用水(15ml)稀释并用乙酸乙酯(3x 10ml)萃取,将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,然后真空蒸馏,得到粗化合物,用组合快速纯化法将其纯化,以5%乙酸乙酯和己烷作为流动相洗脱化合物,然后浓缩纯级分,得到呈粘性油状物的纯化合物ALL- FSI5-C12a'aMe-TG I-5(65mg,21.74%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.42- 5.15(m,1H),5.08(s,1H),4.33(dt,2H),4.23-4.05(m,4H),2.59(t,1H),2.54- 2.43(m,2H),2.41-2.30(m,5H),2.24-2.19(m,2H),2.16(s,3H),2.09-2.03(m, 2H),1.74-1.61(m,18H),1.54-1.42(m,8H),1.29-1.22(s,61H),1.18(d,J=7.0 Hz,4H),0.92(t,J=6.7Hz,12H),0.84(s,3H),0.65(s,3H).^{13}C NMR(101MHz, CDCl3)δ209.71(1C),176.95(2C),175.91(2C),173.30(2C),172.76(1C),

69.98(1C),68.71(1C),63.88(1C),63.71(1C),62.16(1C),56.78(1C),54.16(1C), 44.28(1C),40.16(1C),39.62(1C),39.55(1C),39.09(1C),35.86(1C),35.47(1C), 34.30(1C),34.08(3C),33.80(1C),33.65(1C),32.99(1C),32.92(1C),31.96(4C), 31.92(1C),31.57(2C),29.74-29.17(14C),28.29(1C),28.16(1C),27.32(1C), 27.20(1C),26.15(1C),24.89(3C),24.40(2C),22.81(1C),22.73(5C),21.63(1C), 20.84(1C),17.05(1C),14.17(3C),13.49(1C),11.37(1C)。CPLC(ELSD):13.77 min,100%纯度;MASS(ESI,$_{+}$ve)m/z:1228(MH^{+}_{+}18)。ELSD方法: PDS_HPLC_GEMINI_X-Bridge-GRD-4;流动相:(A)水(B)甲醇;柱:C4 Jupitor, 100*4.6mm,5μm;柱流量:1.0ml/min;柱温:环境温度;ELSD:SPRAY CHAMBER-50℃。在100%B下运行时间为13.77min。

[1331] ALL-CMSI-C12a'aMe-2-TG I-6的合成。

[1332]

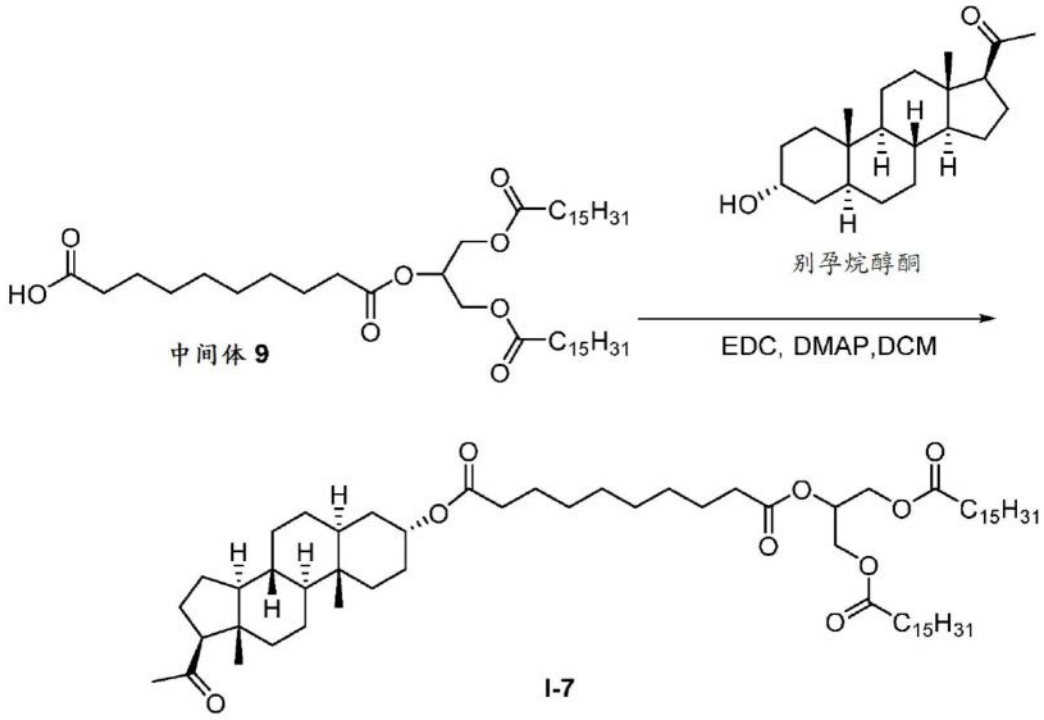


[1333] 向中间体81(0.20g,0.24mmol)于甲苯(3ml)中的溶液中添加Cs_2CO_3 (0.160g,0.49mmol),并将混合物在室温下搅拌15min,然后在室温下添加化合物2.3(0.089g,0.21mmol,如I-1的合成中所述制备)和TBAI(0.045g, 0.12mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌45min。通过TLC监测反应,并且反应完成后,将反应混合物用水(15ml)稀释并用乙酸乙酯(3x 10ml)萃取,将合并的有机层经Na_2SO_4干燥。浓缩有机层,得到粗化合物,通过组合快速纯化对其进行纯化,以6%乙酸乙酯和己烷作为流动相来洗脱化合物,然后浓缩纯级分,得到呈粘性油状物的纯化合物ALL-CMSI-C12a'aMe-TG I-6 (52mg,18%)。^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ6.82(q,1H),5.31(m,1H),4.96 (s,1H),4.35-4.30(m,2H),4.21-4.16(m,2H),2.56(t,1H),2.48(q,2H),2.34(t, 3H),2.18(m,3H),2.03(d,1H),1.89(d,1H),1.70-1.55(m,20H),1.45-1.17(m, 74H),092(t,10H),0.83(s,3H),0.64(s,3H).^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ

209.74(1C),175.91(1C),174.76(1C),173.31(2C),152.68(1C),91.13(1C), 77.26(1C),68.72(1C),63.84(1C),62.15(1C),56.78(1C),53.83(1C),44.27(1C), 39.65(1C),39.55(1C),39.40(1C),39.34(1C),39.09(1C),35.75(1C),35.43(1C), 34.08(2C),33.66(1C),33.48(1C),33.39(1C),32.70(1C),32.60(1C),31.96(2C), 31.76(1C),31.58(1C),29.74-29.16(25C),28.19(1C),27.21-27.04(3C),25.91(1C), 24.89(2C),24.40(1C),22.79(2C),20.80(1C),19.67(1C),17.06(1C), 16.80(1C),16.76(1C),16.69(1C)。HPLC(ELSD):11.30min,100%纯度;MASS (ESI,$_+$ve)m/z:1216($MH^+$$_+$18)。ELSD方法:-PDS_HPLC_GEMINI_X-Bridge- GRD-4;流动相:(A)水(B)甲醇;柱:C4 Jupitor,100*4.6mm,5μm;柱流量: 1.0ml/min;柱温;环境温度;ELSD:SPRAY CHAMBER-50℃。时间:在100% B下11.3min。

[1334] ALL-C10-2-TG I-7的合成。

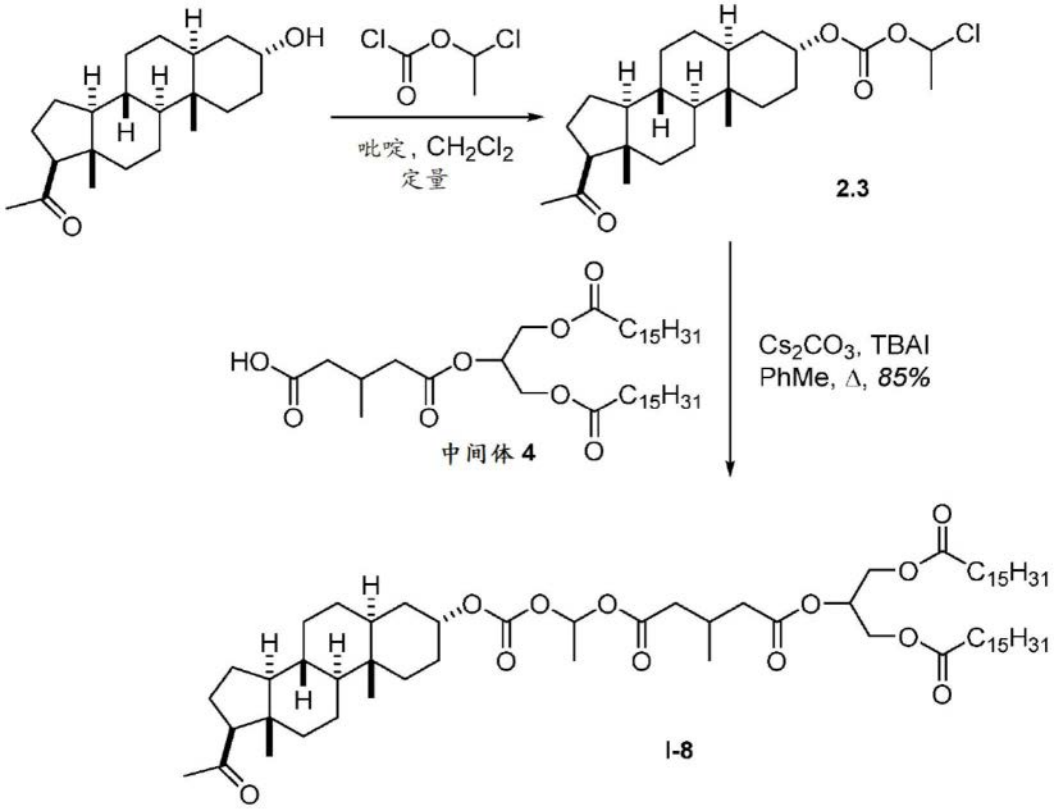
[1335]



[1336] 在室温下,向别孕烯醇酮(80mg,0.251μmol)于DCM(20体积)中的溶液中添加DMAP(30mg,0.251μmol)、EDC.HCl(120mg,0.628μmol),然后添加中间体9(340mg,0.452μmol),并搅拌16h。通过TLC监测反应,并且完成后,将反应混合物用DCM(20体积)稀释,用水(20体积)、碳酸氢钠水溶液(10体积)和盐水(10体积)洗涤。将收集的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压去除溶剂。将粗物质通过柱纯化进行纯化。以10%-20%乙酸乙酯/ 己烷洗脱产物,得到:呈粘性液体状的ALL-C10-2-TG I-7(30mg,11.3%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.31-5.30(m,1H),5.28-5.00(s,1H),4.35-4.31(m, 2H),4.20-4.16(m,2H),2.59-2.54(t,1H),2.37-2.31(m,7H),2.21-2.18(m,1H),2.15 (s,3H),2.06-2.03(m,2H),1.74-1.61(m,8H),1.56-1.24(m,73H),0.97-0.90(m, 12H),0.64(s,3H).^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ209(1C),173.3(2C),172.9 (2C),69.72(1C),68.88(1C),63.85(1C),62.06(2C),56.77(1C),54.13(1C),44.27 (1C),40.10(1C),39.07(1C)35.82(1C),35.4(1C),34.80(1C),34.17-34.06(2C),32.9-32.89(3C),31.94-31.91(4C),31.5(1C),29.72-29.05(29C),28.2(1C),26.1 (1C),25.1(1C),24.87(2C),24.38(1C),22.7-22.7(2C),20.81(1C)。HPLC (ELSD):12.32min,100%纯度;MASS(ESI,+ve)m/z:1072(MH^++18)。ELSD 方法:PDS_HPLC_X-Bridge-150-1ml-

Min_100％甲醇。流动相:100％MEOH;系统:配有PDA检测器和ELSD检测器的Agilent Technologies 1260Infinity。柱:X-BRIDGE C18,150*4.6mm,5μ柱流量:1.0ml/min;柱温:环境温度; ELSD:SPRAY CHAMBER-50℃;运行包括在100％A下持续20min的等度方法。

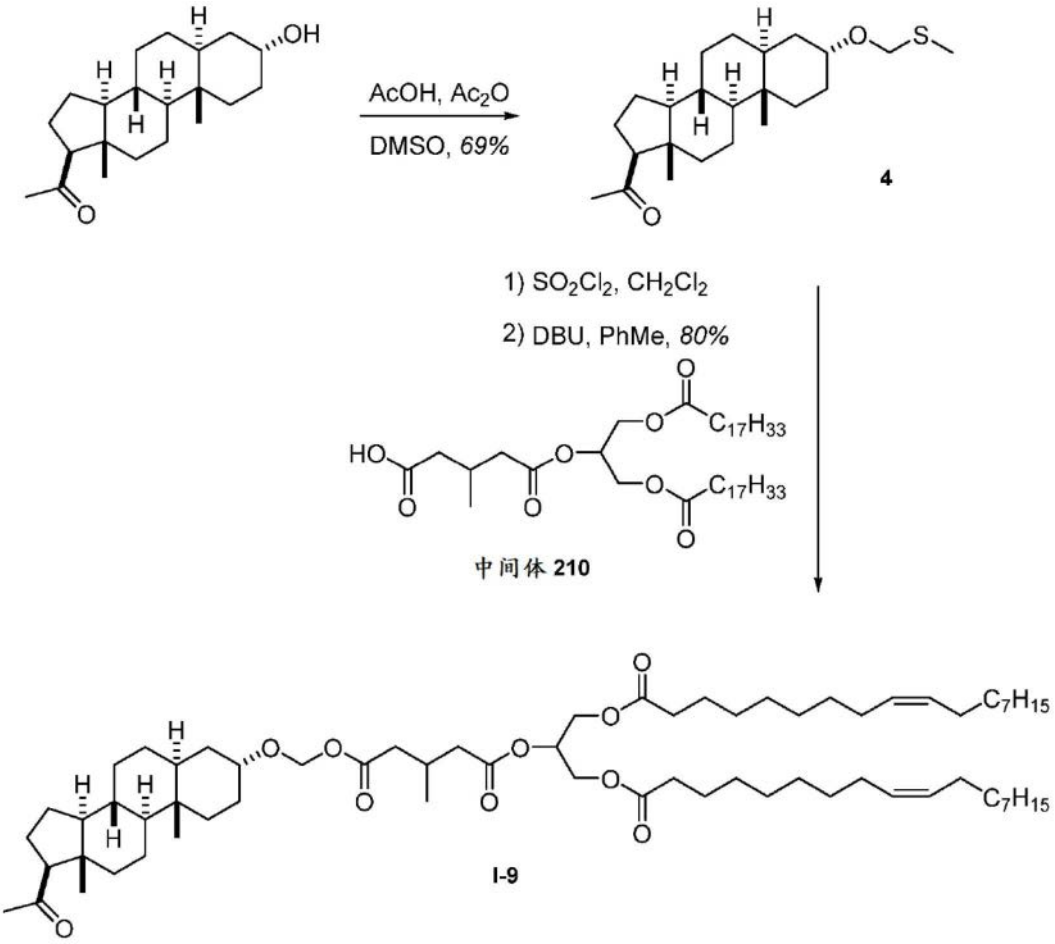
[1337] ALL-CMSI-C5bMe-2-TG I-8的合成。

[1338] 

[1339] 将碳酸铯(Cs_2CO_3,4.5mg,16.8μmol)和四-正丁基碘化铵(TBAI,1.6mg, 4.2μmol)添加到中间体4(6.1mg,8.8μmol)和化合物2.3(3.6mg,8.4μmol,如I-1的合成中所述制备)于甲苯(1mL)中的悬浮液中,并将混合物加热回流两小时。将反应物冷却至室温,用乙酸乙酯(40mL)稀释,并且将有机相用水(30mL)和盐水(各2×30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法(15％至30％乙酸乙酯/己烷)得到呈无色油状物的ALL-CMSI-C5bMe-2-TG I-8(7.8mg,85％)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ6.77(m,1H), 5.27(m,1H),4.92(m,1H),4.34-4.25(m,2H),4.13(dd,J＝11.9,6.0Hz,2H), 2.55-2.38(m,4H),2.34-2.22(m,6H),2.14(m,1H),2.11(s,3H),2.00(m,1H), 1.85(m,1H),1.71-1.47(m,13H),1.52(d,J＝5.5Hz,3H),1.43-1.08(m,56H), 1.03(d,J＝6.2Hz,3H),0.99-0.80(m,2H),0.88(t,J＝6.9Hz,6H),0.79(s,3H), 0.60(s,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ209.9(C),173.4(2C;C),171.4(C), 152.8(C),91.3(CH),75.4(CH),69.3(CH),64.0(CH),62.2(2C;CH_2),56.9(CH),54.0(CH),40.70/40.62(CH_2),40.59/40.56(CH_2),40.51/40.48(CH_2),39.8(CH), 39.2(CH_2),35.9(C),35.6(CH),34.2(CH_2),32.84/32.80(CH_2),32.7(CH_2),32.1 (CH_2),31.9(CH_2),31.7(CH_3),29.85(2C;CH_2),29.81(2C;CH_2),29.78(2C;CH_2), 29.6(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(2C;CH_2),28.3(CH_2),26.1 (CH_2),26.0(CH_2),25.0(2C;CH_2),24.5(CH_2),22.9(CH_2),22.8(2C;CH_2),20.9 (CH_2),19.8(CH_3),19.63/19.58(CH_3),14.3(2C;CH_3),13.6(CH_3),11.4(CH_3); HPLC(ELSD):16.75min,100％纯度;MASS(ESI,+ve)m/z:1103.28(MH^++18)。

[1340] ALL-ASI-C5bMe-2-TG-油酸酯I-9的合成。

[1341]



[1342] 步骤1:化合物4

[1343] 将别孕烷醇酮(250mg,0.785mmol)、乙酸(0.35mL,5.54mmol)、乙酸酐(1.12mL,10.0mmol)和DMSO(1.72mL,20.1mmol)的混合物在室温下搅拌三天19小时。将反应物用乙酸乙酯(50mL)稀释,并且将有机层用饱和 $NaHCO_3$水溶液和盐水(各50mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(8%乙酸乙酯/己烷,含0.5%Et_3N)纯化,得到呈无色固体状的化合物4(206mg,69%)。^1H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ4.63(s,2H), 3.91(m,1H),2.52(t,J=9.0Hz,1H),2.16(s,3H),2.12(m,1H),2.10(s,3H),1.99 (dt,J=11.9,3.3Hz,1H),1.78-1.09(m,18H),0.94(m,1H),0.80(m,1H),0.79 (s,3H),0.60(s,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ209.9(C),72.2(CH_2),71.1 (CH),64.0(CH),57.0(CH),54.3(CH),44.4(C),39.9(CH),39.3(CH_2),36.0(C), 35.6(CH),33.04(CH_2),33.02(CH_2),32.0(CH_2),31.7(CH_3),28.6(CH_2),25.6 (CH_2),24.5(CH_2),22.9(CH_2),20.9(CH_2),13.9(CH_3),13.6(CH_3),11.6(CH_3)。

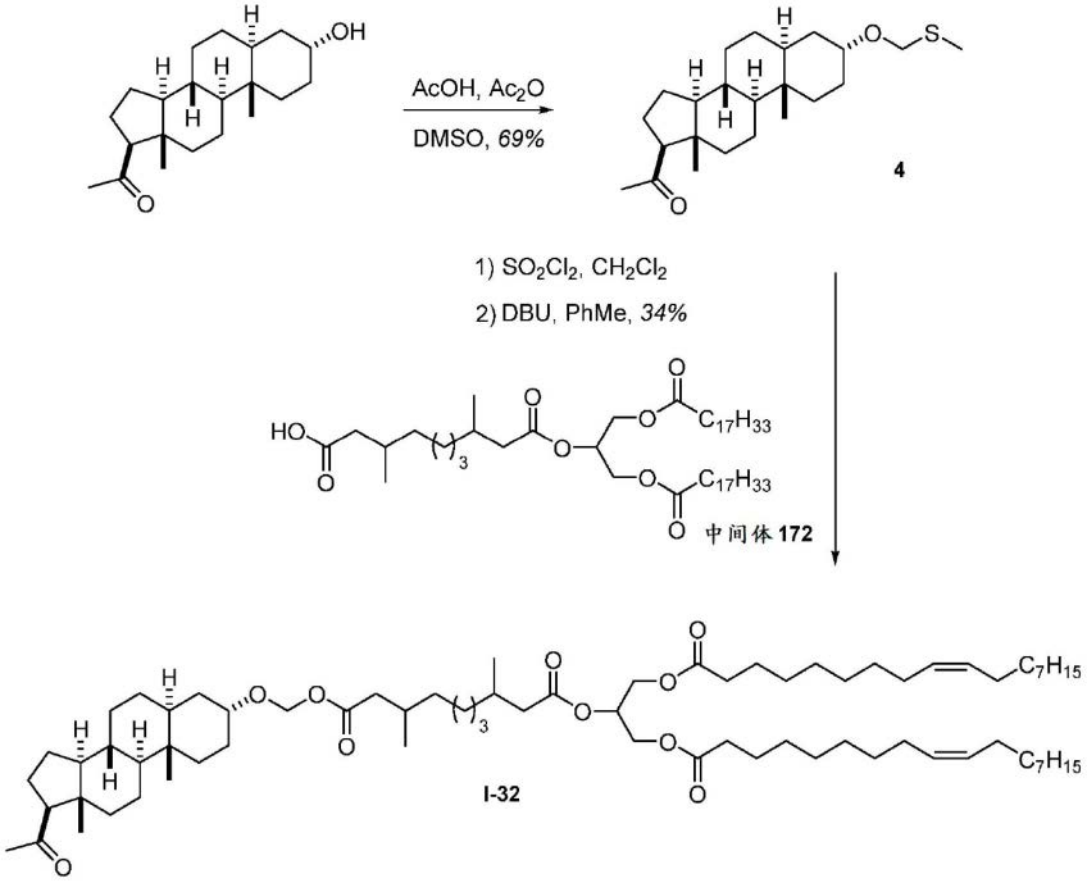
[1344] 步骤2:ALL-ASI-C5bMe-2-TG-油酸酯I-9

[1345] 在0℃下,将磺酰氯(6.0μL,74.0μmol)添加到化合物4(20.0mg,52.8 μmol)于CH_2Cl_2(2mL)中的溶液中,并将反应物在0℃下搅拌30分钟。将反应物减压浓缩,溶解于甲苯(3×5mL)中,并在减压下再次浓缩。然后将该粗残余物溶解于甲苯(1.5mL)中,并添加到已预搅拌1.5小时的中间体210(47.5 mg,63.4μmol)和DBU(12.6μL,84.5μmol)于甲苯(1mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌一小时。将反应物用乙酸乙酯(30mL)稀释,并且将有机相用水和盐水(各25mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(8%

至9％乙酸乙酯/己烷)纯化，得到呈无色油状物的ALL-ASI- C5bMe-2-TG-油酸酯I-9(45.7mg，80％)。^{1}H NMR(401MHz，$CDCl_3$)δ5.39 -5.23(m，7H)，4.301/4.296(各dd，J＝11.9，4.3Hz，2H)，4.13(dd，J＝11.9，6.0 Hz，2H)，3.86(m，1H)，2.56-2.38(m，4H)，2.34-2.21(m，6H)，2.16(m，1H)， 2.11(s，3H)，2.06-1.93(m，9H)，1.75(m，1H)，1.71-1.08(m，60H)，1.04(d，J＝ 6.5Hz，3H)，0.88(t，J＝6.9Hz，6H)，0.99-0.75(m，3H)，0.78(s，3H)，0.60(s， 3H)。^{13}C NMR(101MHz，$CDCl_3$)δ209.8(C)，173.4(2C；C)，172.0(C)，171.4(C)， 130.2(2C；CH)，129.8(2C；CH)，87.8(CH_2)，74.7(CH)，69.3(CH)，64.0(CH)， 62.2(2C；CH_2)，56.9(CH)，54.2(CH)，44.4(C)，41.0(CH_2)，40.8(CH_2)，39.5(CH)， 39.2(CH_2)，36.0(C)，35.6(CH)，34.1(2C；CH_2)，33.6(CH_2)，32.7(CH_2)，32.04 (2C；CH_2)，31.99(CH_2)，31.7(CH_3)，29.9(2C；CH_2)，29.8(2C；CH_2)，29.7(2C； CH_2)，29.46(2C；CH_2)，29.45(2C；CH_2)，29.31(2C；CH_2)，29.26(2C；CH_2)，29.23 (2C；CH_2)，28.5(CH_2)，27.39(CH)，27.36(2C；CH_2)，27.31(2C；CH_2)，26.5(CH_2)， 25.0(2C；CH_2)，24.5(CH_2)，22.9(CH_2)，22.8(2C；CH_2)，20.9(CH_2)，19.8(CH_3)， 14.2(2C；CH_3)，13.6(CH_3)，11.5(CH_3)。

[1346] ALL-ASI-C10b'bMe-2-TG-油酸酯I-32的合成。

[1347]

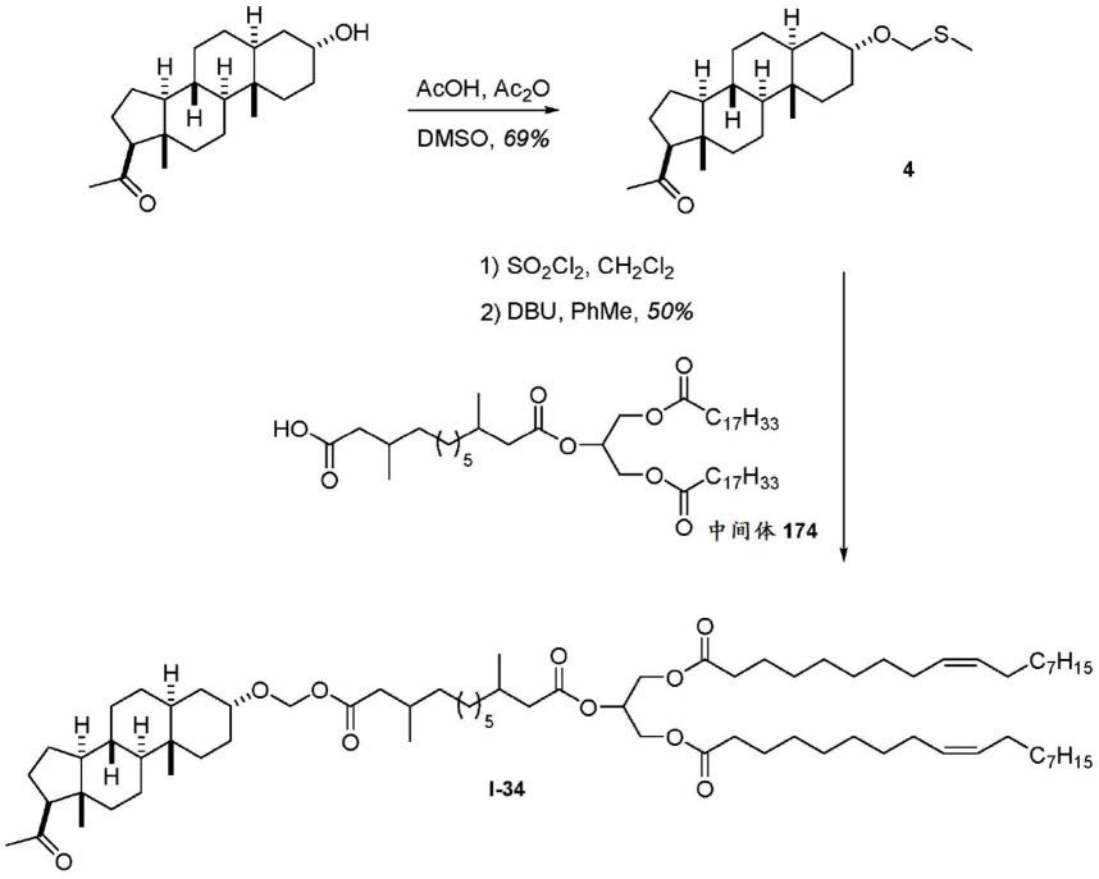


[1348] 使用上文为I-9提供的程序，用中间体172代替中间体210来合成ALL- ASI-C10b'bMe-2-TG-油酸酯I-32。通过硅胶色谱法(3％乙酸乙酯/甲苯)纯化，得到呈无色油状物的ALL-ASI-C10b'bMe-2-TG-油酸酯I-32(15.7mg，34％)。^{1}H NMR(401MHz，$CDCl_3$)δ5.40-5.23(m，5H)，5.31(s，2H)，4.29(dd，J＝12.0， 4.0Hz，2H)，4.14(dd，J＝11.9，6.0Hz，2H)，3.85(m，1H)，2.52(t，J＝9.0Hz，1H)， 2.35-2.27(m，6H)，2.19-2.07(m，3H)，2.10(s，3H)，2.06-1.87(m，11H)，1.80 -1.09(m，70H)，0.93(d，J＝6.6Hz，3H)，0.92(d，J＝6.9Hz，3H)，0.88(t，

J＝6.9 Hz,6H),0.96-0.74(m,2H),0.77(s,3H),0.59(s,3H);^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$)δ209.9(C),173.4(C),173.0(C),172.4(C),130.2(CH),129.9(CH),87.7 (CH_2),74.7(CH),69.0(CH),64.0(CH),62.3(CH_2),56.9(CH),54.2(CH),44.4 (C),42.15/42.14(CH_2),41.80/41.79(CH_2),39.5(CH),39.2(CH_2),36.85/36.83 (CH_2),36.83/36.81(CH_2),36.0(C),35.6(CH),34.2(CH_2),33.59/33.58(CH_2), 32.7(CH_2),32.1(CH_2),32.0(CH_2),31.7(CH_3),30.48/30.46(CH),30.3(CH), 29.91(CH_2),29.85(CH_2),29.7(CH_2),29.5(CH_2),29.32(CH_2),29.26(CH_2),29.23 (CH_2),28.5(CH_2),27.4(CH_2),27.3(CH_2),27.24/27.23(CH_2),27.21/27.20(CH_2), 26.5(CH_2),25.0(CH_2),24.5(CH_2),22.9(CH_2),22.8(CH_2),20.9(CH_2), 19.82/19.81(CH_3),19.67/19.65(CH_3),14.3(CH_3),13.6(CH_3),11.6(CH_3);注:由于存在非对映异构体,许多信号加倍;ESI-HRMS:$C_{73}H_{126}NaO_{10}$[M+H$^+$]的计算值为1185.9243;实测值为1185.9223。

[1349] ALL-ASI-C12b'bMe-2-TG-油酸酯I-34的合成。

[1350]

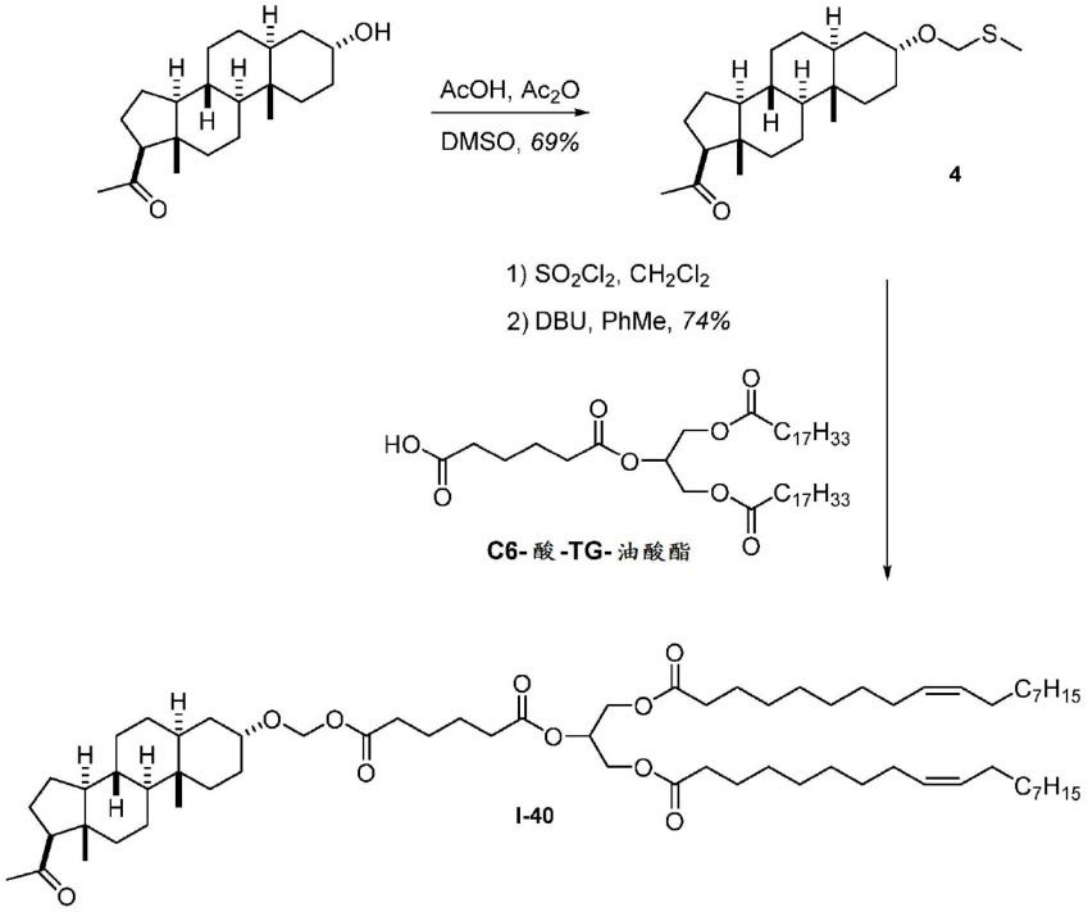


[1351] 使用上文为I-9提供的程序,用中间体174代替中间体210来合成ALL- ASI-C12b'bMe-2-TG-油酸酯I-34。通过硅胶色谱法(3%乙酸乙酯/甲苯)纯化,得到呈无色油状物的ALL-ASI-C12b'bMe-2-TG-油酸酯I-34(23.5mg,50%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.39-5.24(m,5H),5.31(s,2H),4.28(dd,J＝11.9, 3.7Hz,2H),4.14(dd,J＝11.9,6.0Hz,2H),3.85(m,1H),2.52(t,J＝9.0Hz,1H), 2.36-2.26(m,6H),2.18-2.06(m,3H),2.10(s,3H),2.06-1.87(m,11H),1.81 -1.08(m,74H),0.94(d,J＝6.6Hz,3H),0.92(d,J＝6.6Hz,3H),0.88(t,J＝6.9 Hz,6H),1.00-0.74(m,2H),0.77(s,3H),0.59(s,3H);^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$)δ209.9(C),173.4(2C;C),173.1(C),172.4(C),130.2(2C;CH),129.8 (2C;CH),87.7(CH_2),74.7(CH),69.0(CH),64.0(CH),62.3(2C;CH_2),56.9(CH), 54.2(CH),44.4(C),42.2(CH_2),

41.8(CH_2),39.5(CH),39.2(CH_2),36.9(CH_2), 36.8(CH_2),36.0(C),35.6(CH),34.2(2C;CH_2),33.59/33.57(CH_2),32.7(CH_2), 32.04(2C;CH_2),31.98(CH_2),31.7(CH_3),30.5(CH),30.4(CH),29.92(2C;CH_2), 29.90(2C;CH_2),29.8(2C;CH_2),29.7(2C;CH_2),29.5(4C;CH_2),29.31(2C;CH_2), 29.25(2C;CH_2),29.23(2C;CH_2),28.5(CH_2),27.4(2C;CH_2),27.3(2C;CH_2),27.1(2C;CH_2),26.5(CH_2),25.0(2C;CH_2),24.5(CH_2),22.9(CH_2),22.8(2C; CH_2),20.9(CH_2),19.8(CH_3),19.7(CH_3),14.3(2C;CH_3),13.6(CH_3),11.6(CH_3)。

[1352] ALL-ASI-C6-2-TG-油酸酯I-40的合成。

[1353]

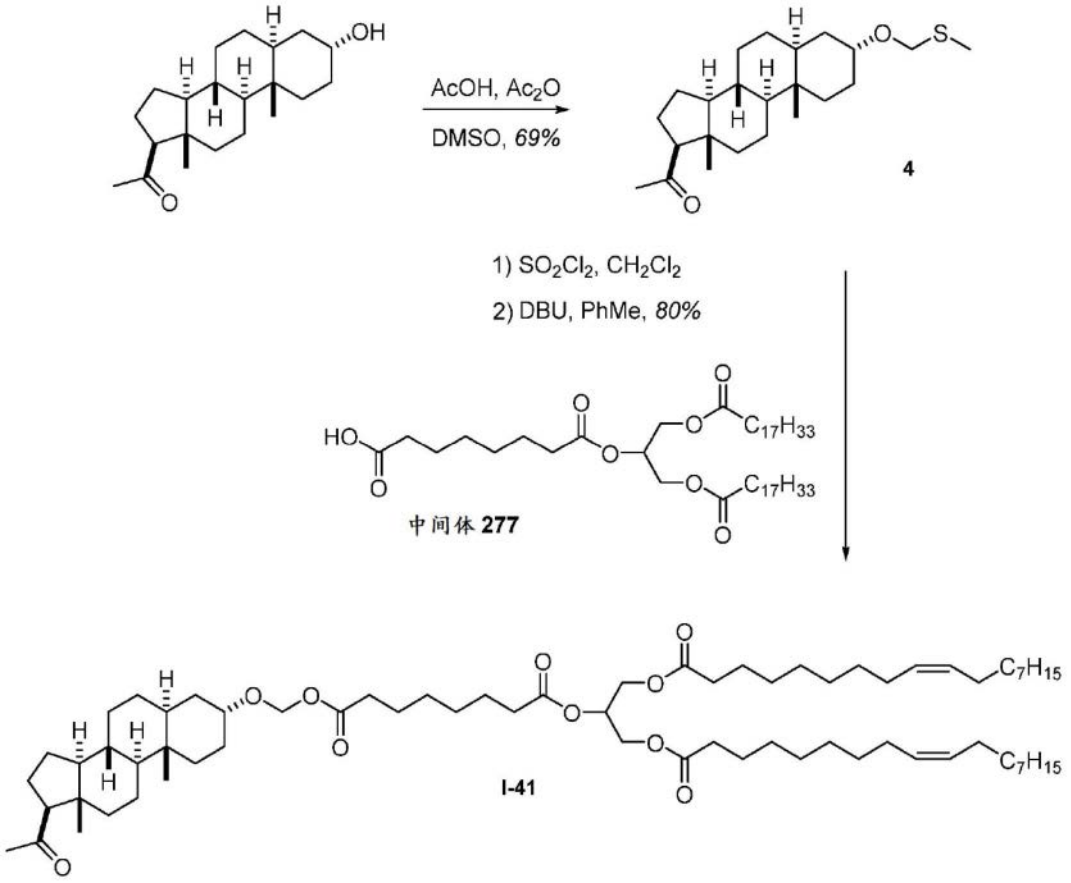


[1354] 使用上文为I-9提供的程序,用C6-酸-TG-油酸酯(中间体276)代替中间体210来合成ALL-ASI-C6-2-TG-油酸酯I-40。使用方案10中描述的程序由中间体112和己二酰氯制备C6-酸-TG-油酸酯。通过硅胶色谱法(8%至9%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的ALL-ASI-C6-2-TG-油酸酯I-40(31.6 mg,74%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.39-5.28(m,4H),5.31(s,2H),5.25 (m,1H),4.29(dd,J=11.9,4.3Hz,2H),4.13(dd,J=11.9,5.9Hz,2H),3.85(m, 1H),2.52(t,J=8.9Hz,1H),2.38-2.26(m,8H),2.14(m,1H),2.10(s,4H),2.06 -1.94(m,9H),1.78-1.08(m,66H),0.87(t,J=6.8Hz,6H),0.98-0.73(m,2H), 0.77(s,3H),0.59(s,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ209.9(C),173.4(2C;C), 173.0(C),172.4(C),130.2(2C;CH),129.8(2C;CH),87.9(CH_2),74.8(CH),69.2 (CH),63.9(CH),62.1(2C;CH_2),56.9(CH),54.1(CH),44.4(C),39.5(CH),39.2 (CH_2),36.0(C),35.6(CH),34.12(2C;CH_2),34.10(CH_2),33.9(CH_2),33.6(CH_2), 32.6(CH_2),32.03(2C;CH_2),31.98(CH_2),31.7(CH_3),29.9(2C;CH_2),29.8(2C; CH_2),29.7(2C;CH_2),29.5(4C;CH_2),29.31(2C;CH_2),29.25(2C;CH_2),

29.21 (2C;CH_2),28.5(CH_2),27.4(2C;CH_2),27.3(2C;CH_2),26.5(CH_2),25.0(2C;CH_2), 24.5(CH_2),24.3(CH_2),24.2(CH_2),22.9(CH_2),22.8(2C;CH_2),20.9(CH_2),14.3 (2C;CH_3),13.6(CH_3),11.5(CH_3);ESI-HRMS:$C_{67}H_{114}NaO_{10}$[M+Na^+]的计算值为1101.8304;实测值为1101.8299。

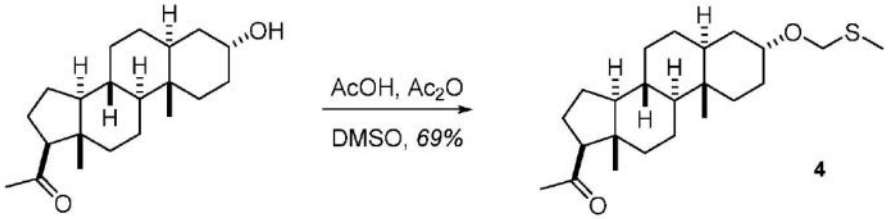
[1355] ALL-ASI-C8-2-TG-油酸酯I-41的合成。

[1356]

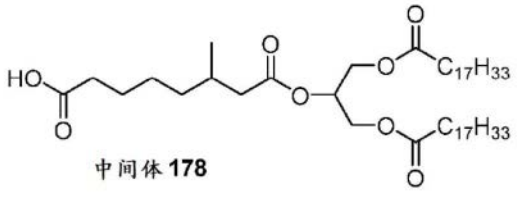


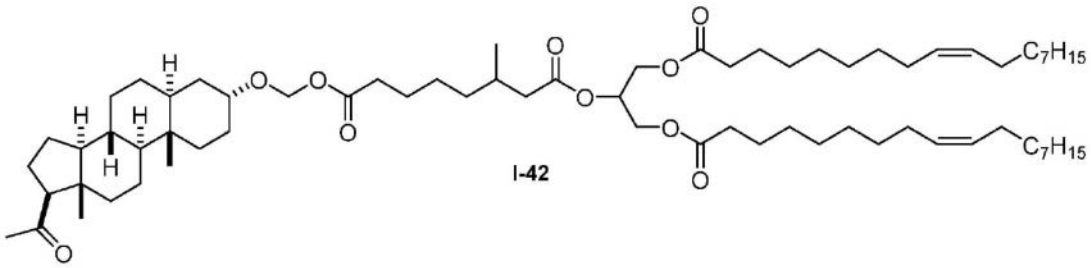
[1357] 使用上文为I-9提供的程序,用中间体277代替中间体210来合成ALL- ASI-C8-2-TG-油酸酯I-41。通过硅胶色谱法(8%至9%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的ALL-ASI-C8-2-TG-油酸酯I-41(35.0mg,80%)。^{1}H NMR (401MHz,$CDCl_3$)δ5.40-5.29(m,5H),5.31(s,2H),5.25(m,1H),4.29(dd,J= 11.9,4.4Hz,2H),4.14(dd,J=11.9,5.9Hz,2H),3.85(m,1H),2.53(t,J=8.9 Hz,1H),2.31(t,J=7.6Hz,4H),2.30(t,J=7.6Hz,4H),2.13(m,1H),2.11(s, 3H),2.07-1.93(m,9H),1.79-1.09(m,70H),0.99-0.73(m,2H),0.88(t,J= 6.8Hz,6H),0.77(s,3H),0.59(s,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ209.9(C), 173.4(3C;C),172.8(C),130.2(2C;CH),129.8(2C;CH),87.8(CH_2),74.8(CH), 69.1(CH),64.0(CH),62.2(2C;CH_2),56.9(CH),54.2(CH),44.4(C),39.5(CH), 39.2(CH_2),36.0(C),35.6(CH),34.5(CH_2),34.17(CH_2),34.15(2C;CH_2),33.6 (CH_2),32.7(CH_2),32.04(2C;CH_2),31.98(CH_2),31.7(CH_3),29.9(2C;CH_2),29.8 (2C;CH_2),29.7(2C;CH_2),29.5(4C;CH_2),29.31(2C;CH_2),29.25(2C;CH_2), 29.21(2C;CH_2),28.9(CH_2),28.8(CH_2),28.5(CH_2),27.4(2C;CH_2),27.3(2C; CH_2),26.5(CH_2),25.0(2C;CH_2),24.8(CH_2),24.7(CH_2),24.5(CH_2),22.9(CH_2),22.8(2C;CH_2),20.9(CH_2),14.3(2C;CH_3),13.6(CH_3),11.6(CH_3);ESI-HRMS: $C_{69}H_{118}NaO_{10}$[M+Na^+]的计算值为1129.8617;实测值为1129.8599。

[1358] ALL-ASI-C8bMe-2-TG-油酸酯I-42的合成。



[1359]

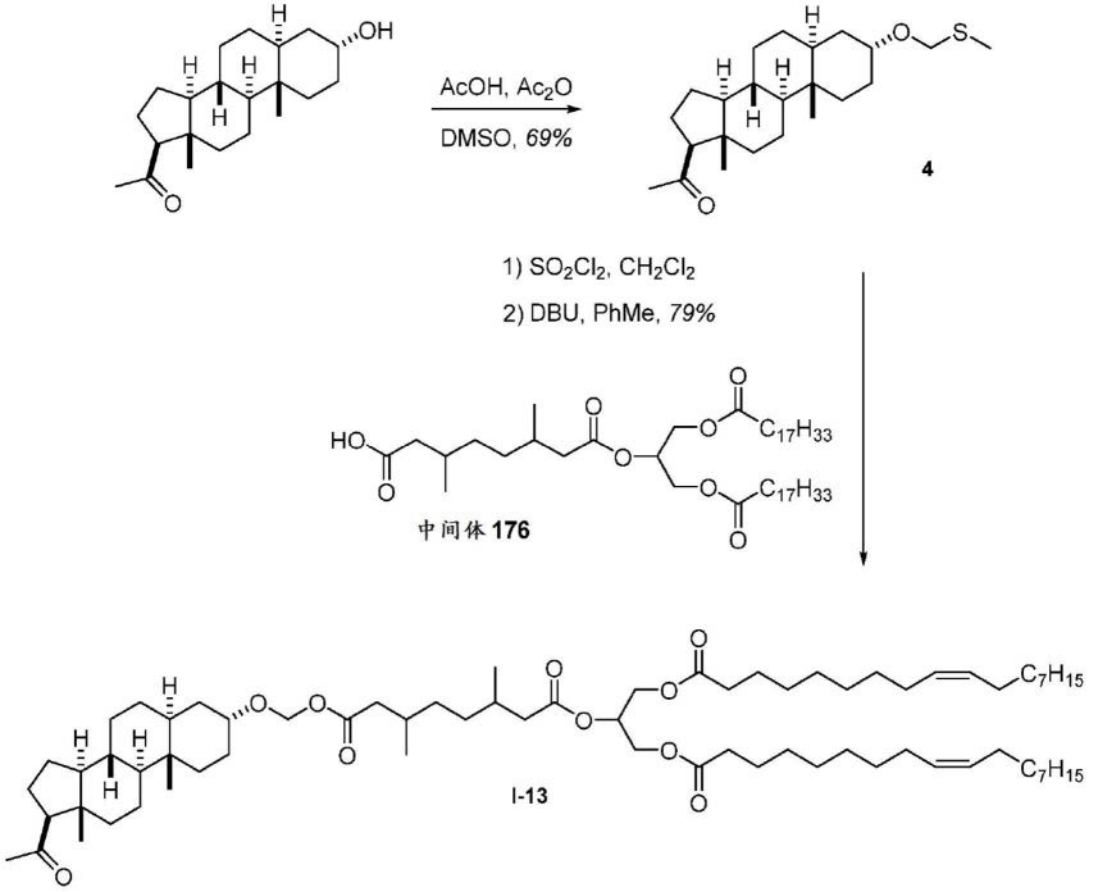




[1360] 使用上文为I-9提供的程序,用中间体178代替中间体210来合成ALL- ASI-C8bMe-2-TG-油酸酯I-42。通过硅胶色谱法(8%至9%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的ALL-ASI-C8bMe-2-TG-油酸酯I-42(24.0mg,54%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.39-5.23(m,5H),5.31(s,2H),4.28(dd,J=11.9, 4.3Hz,2H),4.13(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),3.85(m,1H),2.52(t,J=8.9Hz,1H), 2.36-2.25(m,7H),2.19-2.07(m,2H),2.10(s,3H),2.06-1.87(m,10H),1.75 (m,1H),1.69-1.08(m,67H),0.93(d,J=6.6Hz,3H),0.87(t,J=6.8Hz,6H),1.00-0.74(m,2H),0.77(s,3H),0.59(s,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ 209.9(C),173.40(2C;C),173.38(C),172.3(C),130.2(2C;CH),129.9(2C;CH), 87.8(CH_2),74.7(CH),69.0(CH),64.0(CH),62.3(2C;CH_2),56.9(CH),54.2 (CH),44.4(C),41.7(CH_2),39.5(CH),39.1(CH_2),36.4(CH_2),36.0(C),35.6(CH), 34.5(CH_2),34.2(2C;CH_2),33.6(CH_2),32.7(CH_2),32.04(2C;CH_2),31.99(CH_2), 31.7(CH_3),30.3(CH),29.90(2C;CH_2),29.85(2C;CH_2),29.7(2C;CH_2),29.5 (4C;CH_2),29.32(2C;CH_2),29.26(2C;CH_2),29.23(2C;CH_2),28.5(CH_2),27.4(2C;CH_2),27.3(2C;CH_2),26.6(CH_2),26.5(CH_2),24.98(CH_2),24.96(2C;CH_2), 24.5(CH_2),22.9(CH_2),22.8(2C;CH_2),20.9(CH_2),19.6(CH_3),14.3(2C;CH_3), 13.6(CH_3),11.6(CH_3);ESI-HRMS:$C_{70}H_{121}O_{10}[M+H^+]$的计算值为1143.8774;实测值为1143.8762。

[1361] ALL-ASI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯I-13的合成。

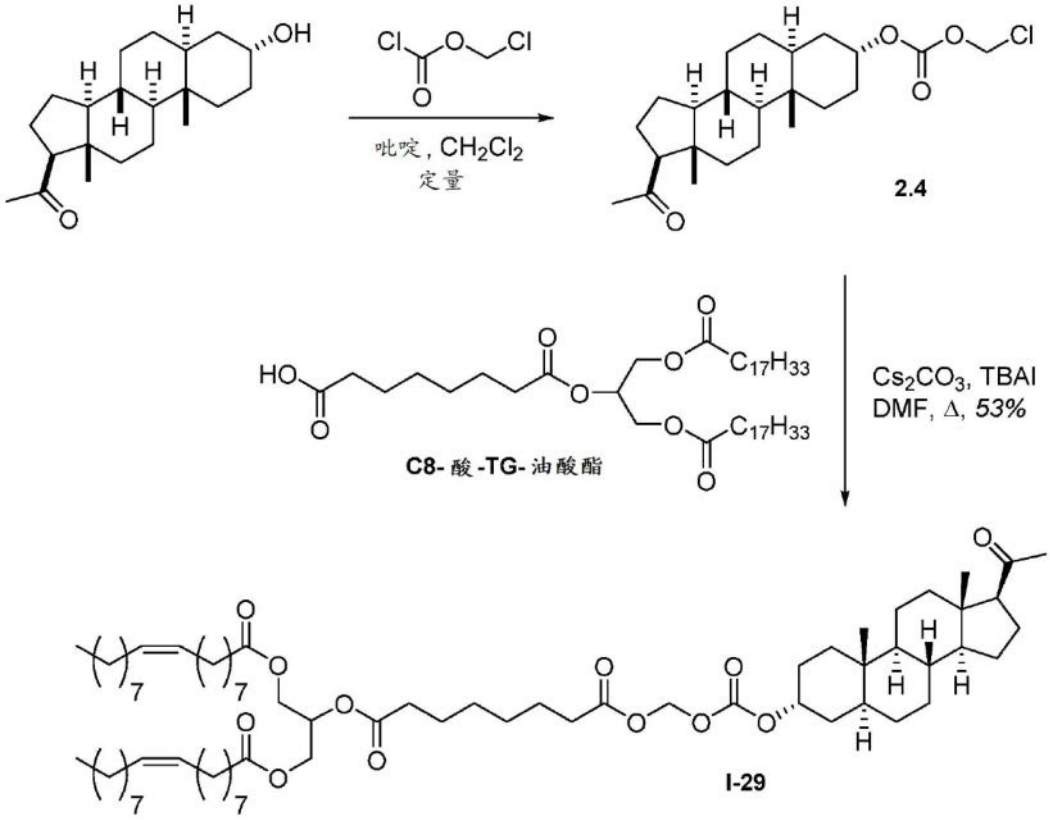
[1362]



[1363] 使用上文为I-9提供的程序,用中间体176代替中间体210来合成ALL- ASI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯I-13。通过硅胶色谱法(8%至9%乙酸乙酯/己烷) 纯化,得到呈无色油状物的ALL-ASI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯I-13(47.5mg, 79%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.42-5.19(m,5H),5.30(s,2H),4.28(dd, J=11.9,4.3Hz,2H),4.13(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),3.85(m,1H),2.52(t,J= 8.9Hz,1H),2.37-2.26(m,6H),2.17-2.07(m,3H),2.10(s,3H),2.05-1.86 (m,11H),1.80-1.08(m,65H),0.96-0.91(m,6H),0.87(t,J=6.8Hz,6H),0.98 -0.74(m,3H),0.77(s,3H),0.59(s,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ209.8 (C),173.4(2C;C),172.86/172.84(C),172.26/172.24(C),130.2(2C;CH),129.9 (2C;CH),87.7(CH_2),74.7(CH),69.06(CH),64.0(CH),62.3(2C;CH_2),56.9 (CH),54.2(CH),44.4(C),42.1/42.0(CH_2),41.8/41.6(CH_2),39.5(CH),39.2 (CH_2),36.0(C),35.6(CH),34.2(2C;CH_2),34.1(CH_2),33.9(CH_2),33.59/33.58 (CH_2),32.7(CH_2),32.04(2C;CH_2),32.00(CH_2),31.7(CH_3),30.7/30.5(CH), 30.5/30.4(CH),29.91(2C;CH_2),29.85(2C;CH_2),29.66(2C;CH_2),29.46(2C; CH_2),29.45(2C;CH_2),29.32(2C;CH_2),29.26(2C;CH_2),29.23(2C;CH_2),28.6 (CH_2),27.4(2C;CH_2),27.3(2C;CH_2),26.51/26.49(CH_2),25.0(2C;CH_2),24.5 (CH_2),22.9(CH_2),22.8(2C;CH_2),20.9(CH_2),19.9/19.8(CH_3),19.7/19.6(CH_3), 14.2(2C;CH_3),13.6(CH_3),11.6(CH_3)。注:由于非对映异构体的存在,观察到许多^{13}C NMR信号的双峰;ESI-HRMS:$C_{71}H_{122}NaO_{10}$[M+Na^+]的计算值为1157.8930;实测值为1157.8911。

[1364] ALL-CASI-C8-2-TG-油酸酯I-29的合成。

[1365]



[1366] 步骤1:化合物2.4的制备

[1367] 在0℃下,将氯甲酸氯甲酯(22.3μL,0.251mmol)和吡啶(38.1μL,0.471 mmol)添加到含别孕烷醇酮(50.0mg,0.157mmol)的CH_2Cl_2(2mL)中,并将混合物在0℃下搅拌30分钟,并且然后在室温下搅拌一小时。将反应物用CH_2Cl_2(30mL)稀释,并且将有机相用水和盐水(各30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$) 并减压浓缩,得到呈无色固体状的粗化合物2.4(64.5mg,定量),其未经纯化即使用;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.74(ABq,2H),4.99(m,1H),2.52(t, J=9.0Hz,1H),2.16(m,1H),2.11(s,3H),2.00(dt,J=11.8,3.3Hz,1H),1.88 (m,1H),1.75-1.47(m,9H),1.44-1.12(m,8H),1.01-0.77(m,2H),0.80(s, 3H),0.61(s,3H)。

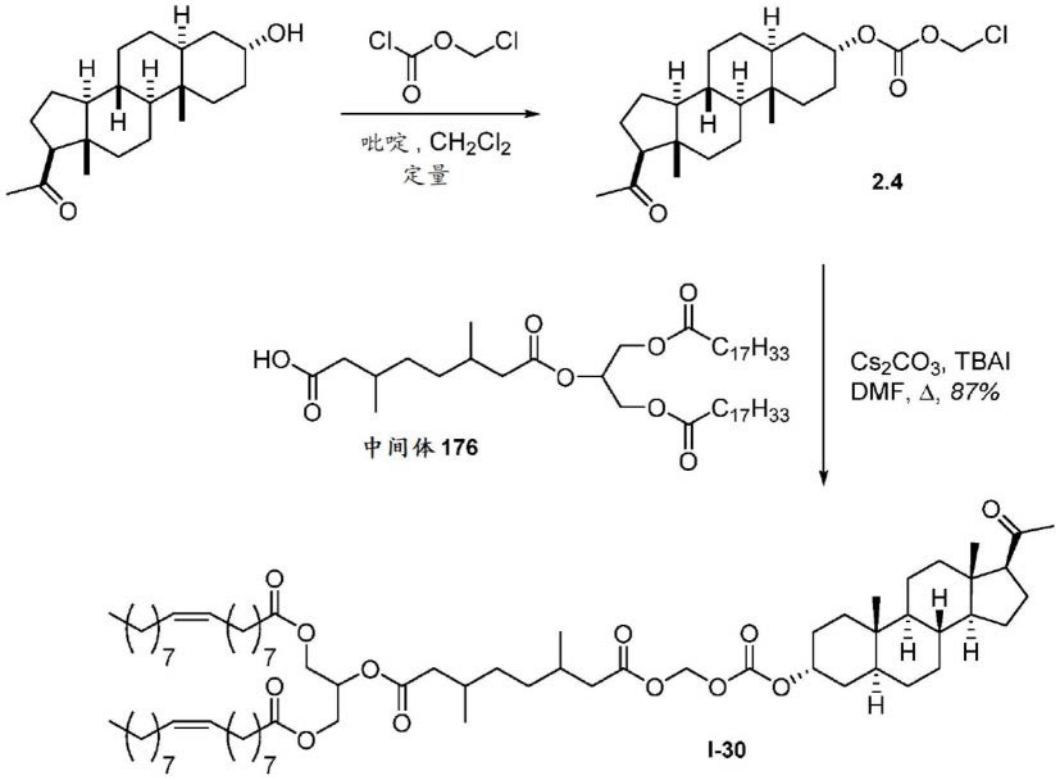
[1368] 步骤2:ALL-CASI-C8-2-TG-油酸酯I-29

[1369] 将Cs_2CO_3(36.5mg,112μmol)和TBAI(6.9mg,18.7μmol)添加到C8- 酸-TG-油酸酯(中间体277)(29.0mg,37.3μmol,使用方案10中所述的程序由中间体112和草酰氯制备)和化合物2.4(15.3mg,39.4μmol)于DMF(2mL) 中的溶液中,并将混合物在70℃下加热两小时。将反应物冷却至室温,用乙酸乙酯(30mL)稀释,并且将有机相用水和盐水(各30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$) 并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法(8%至10%乙酸乙酯/己烷)得到呈无色油状物的ALL-CASI-C8-2-TG-油酸酯I-29(22.7mg,53%);^{1}H NMR(401MHz, $CDCl_3$)δ5.78-5.71(m,2H),5.39-5.20(m,5H),4.94(m,1H),4.29(dd,J= 11.9,4.3Hz,2H),4.13(dd,J=11.9,5.9Hz,2H),2.52(t,J=8.9Hz,1H),2.37(t, J=7.5Hz,2H),2.31(t,J=7.6Hz,2H),2.30(t,J=7.6Hz,4H),2.14(m,1H), 2.10(s,3H),2.05-1.93(m,9H),1.84(m,1H),1.79-1.12(m,61H),0.98-0.75 (m,2H),0.87(t,J=6.7Hz,6H),0.78(s,3H),0.59(s,3H);^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$)δ209.8(C),173.4(2C;C),172.8(C),172.3(C),153.6(C),130.2(2C;CH),129.9(2C;CH),81.9(CH_2),75.7(CH),69.1(CH),63.9(CH),62.2(2C;CH_2), 56.9(CH),

54.0(CH),44.4(C),39.8(CH),39.2(CH_2),35.9(C),35.6(CH),34.2 (3C;CH_2),33.9(CH_2),32.8(CH_2),32.7(CH_2),32.0(2C;CH_2),31.9(CH_2),31.7 (CH_3),29.9(2C;CH_2),29.8(2C;CH_2),29.7(2C;CH_2),29.5(4C;CH_2),29.31(2C; CH_2),29.25(2C;CH_2),29.22(2C;CH_2),28.77(CH_2),28.76(CH_2),28.3(CH_2), 27.4(2C;CH_2),27.3(2C;CH_2),26.1(CH_2),25.0(2C;CH_2),24.7(CH_2),24.5 (CH_2),24.4(CH_2),22.9(CH_2),22.8(2C;CH_2),20.9(CH_2),14.3(2C;CH_3),13.6 (CH_3),11.4(CH_3)。

[1370] ALL-CASI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯I-30的合成。

[1371]

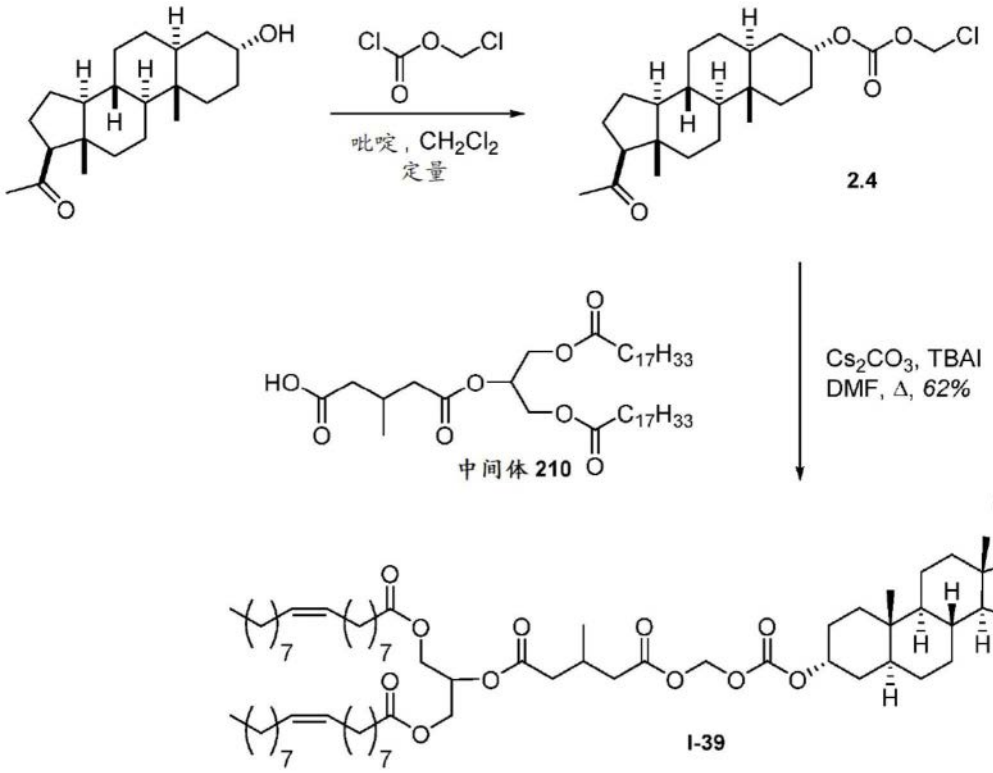


[1372] 使用上文为I-29提供的程序，用中间体176代替C8-酸-TG-油酸酯来合成ALL-CASI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯I-30。通过硅胶色谱法(8％至9％乙酸乙酯/己烷)纯化产物，得到呈无色油状物的ALL-CASI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯 I-30(35.8mg,87％)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.81-5.70(m,2H),5.40- 5.22(m,5H),4.94(m,1H),4.28(dd,J＝11.9,4.3Hz,2H),4.13(dd,J＝11.9,6.0 Hz,2H),2.52(t,J＝8.9Hz,1H),2.42-2.27(m,6H),2.23-2.07(m,3H),2.10 (s,3H),2.07-1.80(m,12H),1.76-1.10(m,65H),1.00-0.75(m,8H),0.87(t, J＝6.7Hz,6H),0.79(s,3H),0.59(s,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ209.8 (C),173.4(2C;C),172.2(C),171.7(C),153.6(C),130.1(2C;CH),129.8(2C; CH),81.8(CH_2),75.6(CH),69.0(CH),63.9(CH),62.2(2C;CH_2),56.8(CH), 54.0(CH),44.4(C),41.8/41.6(CH_2),41.5/41.3(CH_2),39.7(CH),39.2(CH_2),35.9 (C),35.5(CH),34.1(2C;CH_2),34.00/33.97(CH_2),33.85/33.83(CH_2),32.8(CH_2), 32.7(CH_2),32.0(2C;CH_2),31.9(CH_2),31.7(CH_3),30.60/30.43(CH), 30.43/30.25(CH),29.89(2C;CH_2),29.83(2C;CH_2),29.65(2C;CH_2),29.45(4C;CH_2),29.30(2C;CH_2),29.24(2C;CH_2),29.21(2C;CH_2),28.3(CH_2),27.34(2C; CH_2),27.30(2C;CH_2),26.1(CH_2),25.0(2C;CH_2),24.5(CH_2),22.9(CH_2),22.8 (2C;CH_2),20.9(CH_2),19.76/19.71(CH_3),19.57/19.52(CH_3),14.3(2C;CH_3), 13.6(CH_3),11.4(CH_3);注:由于非对

映异构体的存在，在^{13}C NMR光谱中观察到许多双重信号。

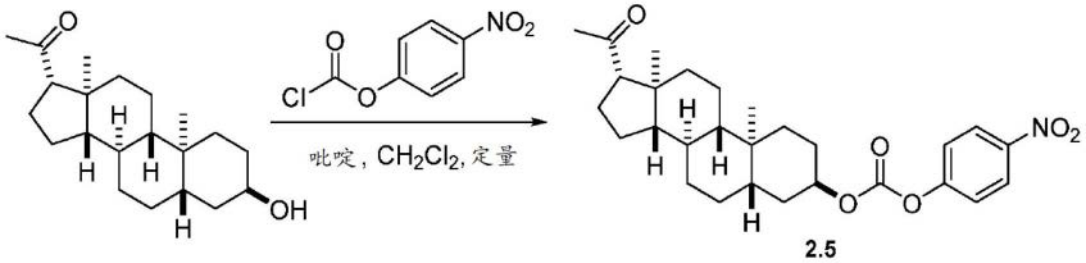
[1373] ALL-CASI-C5bMe-2-TG-油酸酯I-39的合成。

[1374]

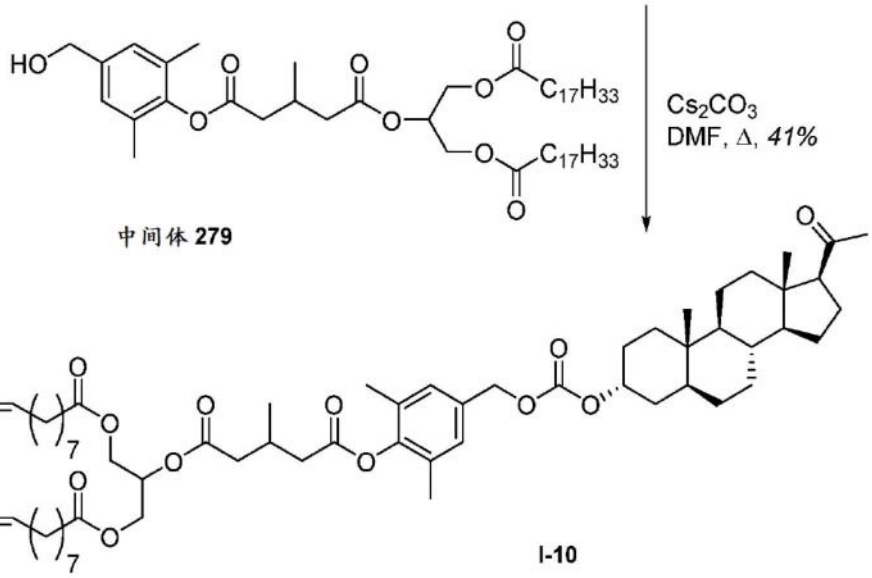


[1375] 使用上文为I-29提供的程序，用中间体210代替C8-酸-TG-油酸酯来合成ALL-CASI-C5bMe-2-TG-油酸酯I-39。通过硅胶色谱法(9％至10％乙酸乙酯/己烷)纯化产物，得到呈无色油状物的ALL-CASI-C5bMe-2-TG-油酸酯I- 39(27.6mg，62％)。^1H NMR(401MHz，$CDCl_3$)δ5.78-5.73(m,2H)，5.40- 5.22(m,5H)，4.95(m,1H)，4.300/4.295(各dd,J＝11.9，4.2Hz,2H)，4.13(dd,J ＝11.9,6.0Hz,2H)，2.56-2.38(m,4H)，2.30(t,J＝7.6Hz,4H)，2.36-2.25(m, 2H)，2.14(m,1H)，2.11(s,3H)，2.08-1.93(m,9H)，1.84(m,1H)，1.74-1.08(m, 61H)，1.03(d,J＝6.3Hz,3H)，0.87(t,J＝6.9Hz,6H)，0.99-0.76(m,2H)，0.79 (s,3H)，0.59(s,3H)；^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ209.8(C)，173.4(2C;C)， 171.3(C)，170.9(C)，153.6(C)，130.2(2C;CH)，129.8(2C;CH)，81.8(CH_2)，75.7 (CH)，69.3(CH)，63.9(CH)，62.2(2C;CH_2)，56.8(CH)，54.0(CH)，44.4(C)，40.6 (CH_2)，40.3(CH_2)，39.7(CH)，39.2(CH_2)，35.9(C)，35.5(CH)，34.1(2C;CH_2)， 32.8(CH_2)，32.7(CH_2)，32.0(2C;CH_2)，31.9(CH_2)，31.7(CH_3)，29.9(2C;CH_2)， 29.8(2C;CH_2)，29.7(2C;CH_2)，29.5(4C;CH_2)，29.31(2C;CH_2)，29.25(2C;CH_2)， 29.22(2C;CH_2)，28.3(CH_2)，27.4(2C;CH_2)，27.3(2C;CH_2)，27.2(CH)，26.1(CH_2)，25.0(2C;CH_2)，24.5(CH_2)，22.9(CH_2)，22.8(2C;CH_2)，20.9(CH_2)，19.7 (CH_3)，14.3(2C;CH_3)，13.6(CH_3)，11.4(CH_3)；ELSD:6.42min，99.67％纯度； MASS(ESI，$_+$ve)m/z:1123.65(MH^++18)。

[1376] ALL-CDMPHB-C5bMe-2-TG-油酸酯I-10的合成



[1377]



[1378] 步骤1:化合物2.5的制备

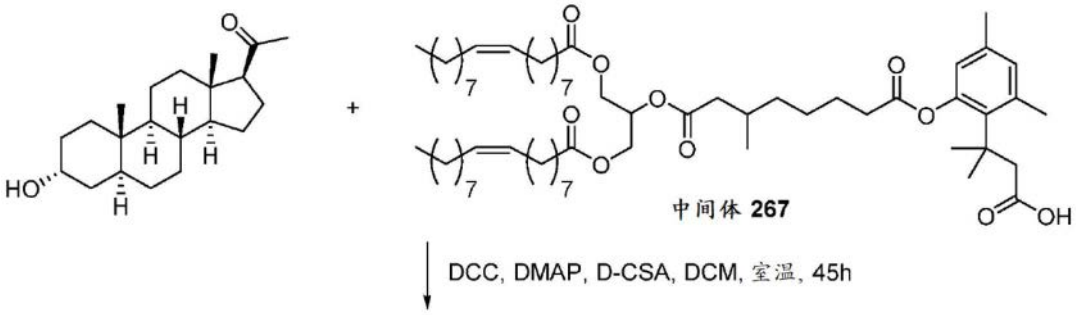
[1379] 在0℃下，将4-硝基苯基氯甲酸酯(79.7mg，0.396mmol)和吡啶(57.1μL，0.706mmol)添加到含别孕烷醇酮(90.0mg，0.283mmol)的CH_2Cl_2(10mL)中，并将混合物在室温下搅拌2.5小时。将反应物用CH_2Cl_2(30mL)稀释，并且将有机相用饱和$NaHCO_3$水溶液(3×30mL)和盐水(30mL)洗涤，干燥($MgSO_4$) 并减压浓缩，得到呈无色固体状的化合物2.5(137mg，定量)，其含有少量紧密洗脱的PNP副产物(大约14质量%)。^1H NMR(401MHz，$CDCl_3$)δ 8.32- 8.24(m,2H)，7.43-7.36(m,2H)，5.05(m,1H)，2.53(t，J＝9.0Hz，1H)，2.15(m, 1H)，2.12(s,3H)，2.03(m,1H)，1.94(m,1H)，1.80-1.49(m,8H)，1.45-1.14(m, 9H)，0.98(m,1H)，0.86(m,1H)，0.83(s,3H)，0.62(s,3H)。

[1380] 步骤2:ALL-CDMPHB-C5bMe-2-TG-油酸酯I-10

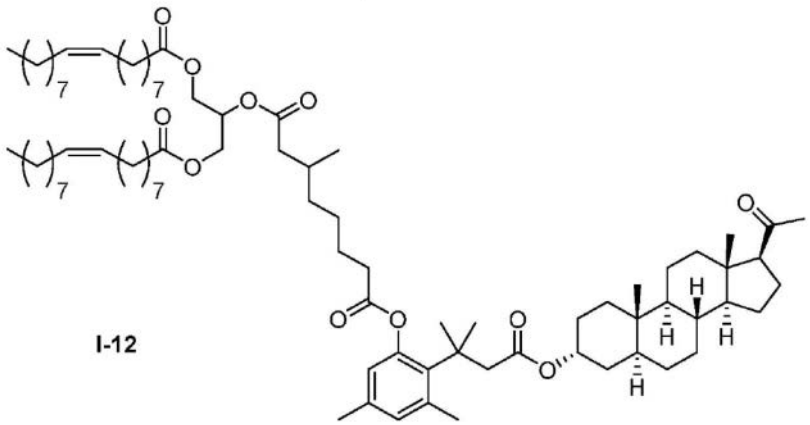
[1381] 将碳酸钾(13.7mg，99.3μmol)添加到化合物2.5(12.0mg，24.8μmol)和中间体279(24.1mg，27.3μmol)于DMF(1.5mL)中的溶液中，并将混合物在 70°℃下加热两天两小时。将反应物冷却至室温，用乙酸乙酯(20mL)稀释，用饱和$NaHCO_3$水溶液(3×20mL)和盐水(20mL)洗涤，干燥($MgSO_4$)并减压浓缩，得到粗产物。通过硅胶色谱法(20％至25％乙醚/己烷)纯化，得到呈无色油状物的ALL-CDMPHB-C5bMe-2-TG-油酸酯I-10(12.4mg，41％)。注:^1H NMR谱表明存在5％-10％的第2种物质，含有DMPHB峰但不含别孕烷醇酮信号。^1H NMR(401MHz，$CDCl_3$)δ7.10(s,2H)，5.39-5.24(m,5H)，5.05 (s,2H)，4.91(m,1H)，4.32(dd，J＝11.9，4.2Hz,2H)，4.147/4.145(各dd，J＝11.9， 6.0Hz,2H)，2.73(dd，J＝14.9,5.1Hz,1H)，2.66-2.48(m,4H)，2.37(dd，J＝ 15.2,7.3Hz,1H)，2.31(t，J＝7.6Hz,4H)，2.14(s,6H)，2.13(m,1H)，2.10(s,3H)， 2.07-1.91(m,8H)，1.84(m,1H)，1.72-1.07(m,61H)，1.15(d，J＝6.4Hz，

3H)， 0.99-0.73(m,3H),0.88(t,J＝6.9Hz,6H),0.78(s,3H),0.59(s,3H)；ESI-HRMS：$C_{76}H_{122}NaO_{12}$[M+Na^+]的计算值为1249.8829；实测值为1249.8792。

[1382] ALL-TML-C8bMe-2-TG油酸酯I-12的合成

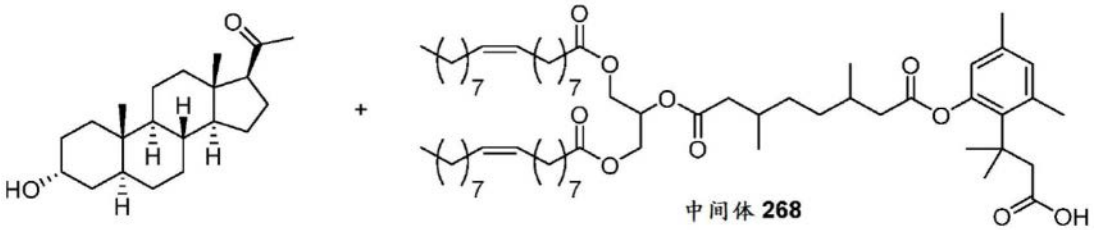


[1383]



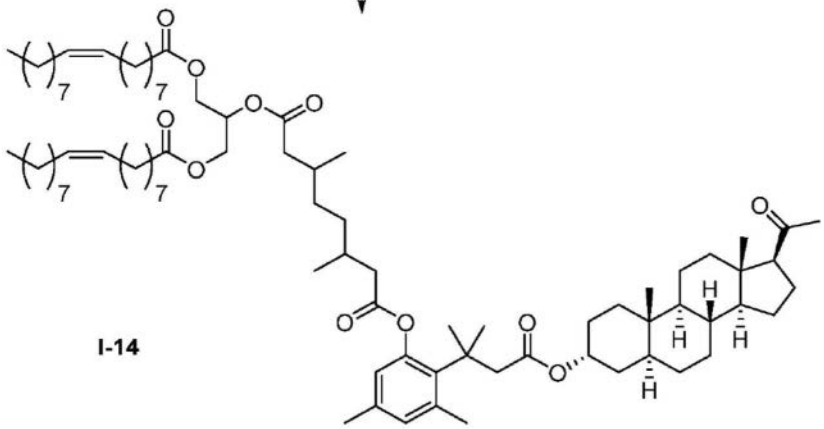
[1384] 向中间体267(0.500g,0.502mmol)于DCM(5ml)中的搅拌溶液中添加 DMAP(0.061g,0.502mmol)、DCC(0.310g,1.50mmol)和D-樟脑磺酸(D- CSA)(0.030g,0.150mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟。添加别孕烷醇酮(0.159g,0.502mmol)，并将所得反应混合物在室温下搅拌48小时。通过TLC监测反应进程。48小时后，反应完成。将反应混合物用DM水(5 ml)稀释并用DCM(3x 10ml)萃取，并且将合并的有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩，得到粗物质。通过柱色谱法使用100-200目硅胶进行纯化，并且以 10％乙酸乙酯/己烷洗脱纯化合物，得到ALL-TML-C8bMe-2-TG油酸酯I-12 (100mg,15.37％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.84(S,1H),6.59(S,1H)， 5.42-5.30(m,4H),4.96(S,1H),4.35(dd,J＝12.0Hz,4.0Hz,2H),4.20(dd,J＝ 11.6Hz,5.6Hz,2H))，2.95(m,2H),2.62(m,6H),2.48-2.33(m,5H),2.30(S,3H)， 2.26-2.12(m,6H),2.05(d,J＝5.6Hz,8H),1.79-1.59(m,12H),1.34-1.12(m, 56H),1.00(d,J＝4.8Hz,3H),0.93(m,9H),0.75(s,3H),0.64(s,3H)。注：由于残留水分为1.6ppm，一些峰变得模糊不清。^{13}C NMR(101MHz,氯仿-d)δ 209.65(1C),173.27(2C),172.46(1C),172.14(1C),171.35(1C),149.53(1C)， 137.93(1C),135.90(1C),133.62(1C),132.36(1C),130.02-129.72(5C),123.07 (2C),69.72(1C),68.90(1C),63.89(1C),62.12(1C),56.91(1C),54.03(1C),48.95 (1C),44.26(2C),41.58(1C),39.87(1C),39.15(1C),39.07(1C),36.35(1C),35.62 (1C),35.38(1C),34.97(1C),34.02(2C),32.74(1C),31.92(2C),31.66(2C),31.55 (1C),30.18-28.22(22C),27.23(3C),27.19(2C),25.46(2C),24.83(1C),24.41 (1C),22.70(1C),20.76(4C),19.45(1C),14.14(1C),13.46(1C),11.26(1C)。 ELSD:17.95min,98.58％纯度；LCMS(202nm):6.362min,100％纯度；MASS (ESI,+ve)m/z:1313.58(MH+18)。

[1385] ALL-TML-C8b'bMe-2-TG油酸酯I-14的合成



DCC, DMAP, D-CSA, DCM, 室温, 16h

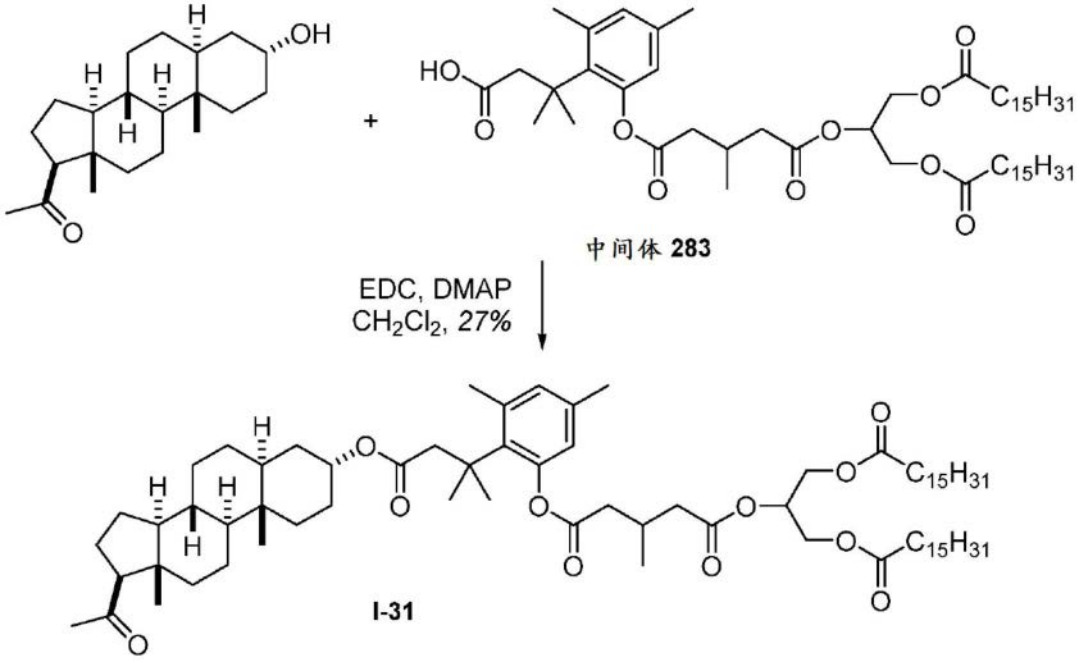
[1386]



[1387] 向中间体268(0.500g,0.495mmol)于DCM(5ml)中的搅拌溶液中添加 DMAP(0.062g,0.495mmol)、DCC(0.306g,1.48mmol)和D-CSA(0.0301 g,0.148mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟。添加别孕烷醇酮(0.157 g,0.495mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,并且16h后反应完成。将反应混合物用DM水(30ml)稀释并用 DCM(3x 25ml)萃取,并且将合并的有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩,得到粗物质。通过柱色谱法使用100-200目硅胶进行纯化,并且以8%乙酸乙酯/ 己烷洗脱纯化合物,得到ALL-TML-C8b'bMe-2-TG油酸酯I-14(100mg, 15.41%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.28(S,1H),6.82(S,1H),5.40-5.28(m, 4H),4.94(m,1H),4.33(dd,J=12.0Hz,4.18Hz,2H)(dd,J=12.0Hz,,6.0Hz,2H)), 2.84(m,4H),2.58(d,J=9.6Hz,4H),2.42-2.28(m,10H),2.24(S,3H),2.19-2.14 (m,6H),2.07-2.02(m,14H),1.70-1.58(m,6H),1.31-1.23(m,56H),1.08(d,J= 5.2Hz,3H),0.98(d,J=6.4Hz,3H),0.91(t,J=13.2Hz,10H),0.73(S,3H),0.69(d, J=3.2Hz,3H).^{13}C NMR(101MHz,氯仿-d)δ209.66(1C),173.28(2C),172.14(1C),171.94(1C),171.35(1C),149.51(1C),137.95(1C),135.87(1C),133.63 (1C),132.34(1C),130.03-129.72(5C),123.03(1C),69.71(1C),68.91 (1C),63.90(1C),62.12(1C),56.91(1C),54.02(1C),48.97(1C),42.47 (1C),41.49(1C),39.87(1C),39.06(1C),37.10(1C),36.63(1C),35.62(1C), 35.38(1C),33.84(2C),32.75(1C),31.92(2C),31.67(2C),31.55(1C),30.57- 29.11(24C),27.23(3C),27.19(2C),25.47(3C),24.84(1C),24.41(1C),22.70(1C), 19.78(4C),19.40(1C),14.14(1C),13.46(1C),11.43(1C)。ELSD:19.22min, 98.20%纯度。LCMS(202nm):6.323min,91.23%纯度。MASS(ESI,+ve)m/z:1327.87(MH+18)。

[1388] ALL-TML-C5bMe-2-TG I-31的合成

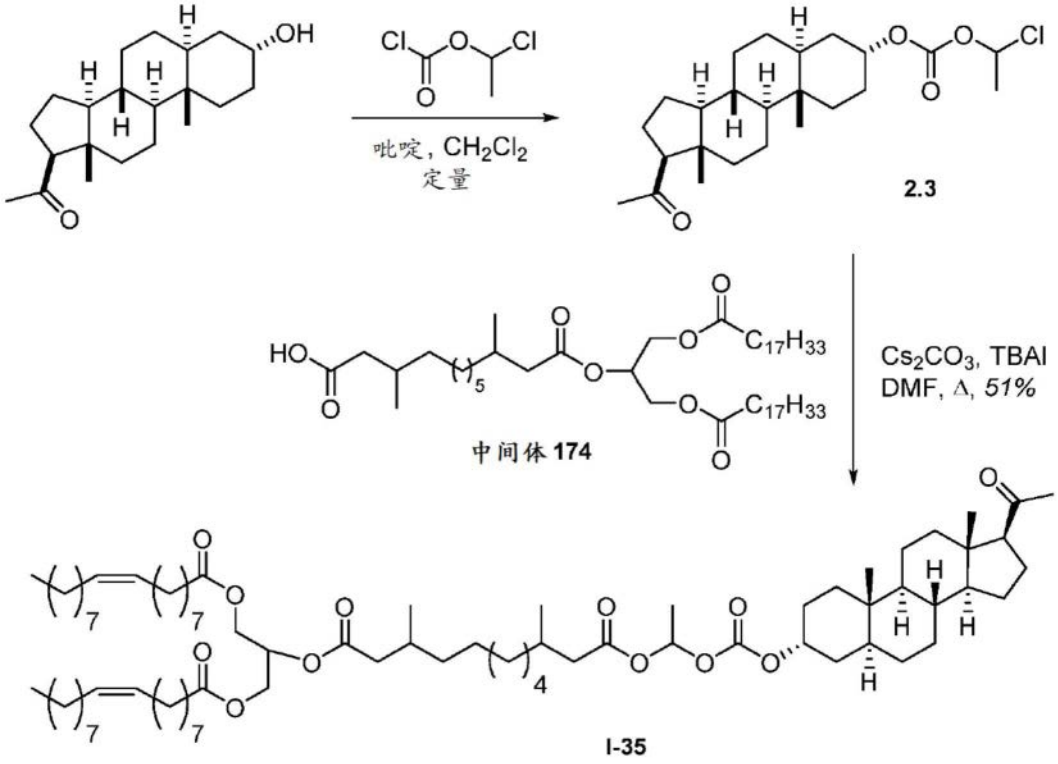
[1389]



[1390] 将DMAP(4.7mg,38.8μmol)和EDC·将HCl(14.9mg,77.7μmol)添加到别孕烷醇酮(14.8mg,46.6μmol)和中间体154(35.0mg,38.8μmol)于 CH_2Cl_2(1.5mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌一天22小时。将反应物用CH_2Cl_2(5mL)稀释,添加硅胶并将混合物减压浓缩。通过硅胶色谱法(8%至12%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色油状物的ALL-TML-C5bMe-2-TG I- 31(12.8mg,27%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ6.80(d,J=1.9Hz,1H),6.56(d,J=1.7Hz,1H),5.29(m,1H),4.91(m,1H),4.315/4.308(各dd,J=11.9,4.2 Hz,2H),4.15(dd,J=11.9,5.9Hz,2H),2.834/2.829(each ABq,$\Delta\delta_{AB}$=0.077, J_{AB}=14.8Hz,2H),2.67(dd,J=15.3,5.5Hz,1H),2.56(s,3H),2.63-2.47(m, 4H),2.35(dd,J=14.7,8.4Hz,1H),2.30(t,J=7.5Hz,4H),2.23(s,3H),2.14(m, 1H),2.12(s,3H),2.02(m,1H),1.72-1.03(m,75H),1.13(d,J=6.3Hz,3H), 0.94-0.80(m,2H),0.87(t,J=6.9Hz,6H),0.71(s,3H),0.63(m,1H),0.60(s, 3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ209.8(C),173.4(2C;C),171.43(C),171.40 (C),171.2(C),149.5(C),138.1(C),136.1(C),133.7(C),132.6(CH),123.2(CH), 69.9(CH),69.3(CH),64.0(CH),62.2(2C;CH_2),57.0(CH),54.2(CH),49.1 (CH_2),44.4(C),41.4(CH_2),40.7(CH_2),40.0(CH),39.3(CH_2),39.2(C),35.8(C), 35.5(CH),34.2(2C;CH_2),32.9(2C;CH_2),32.1(2C;CH_2),32.0(CH_2), 31.83/31.81(CH_3),31.81/31.79(CH_3),31.7(CH_3),29.84(6C;CH_2),29.81(4C; CH_2),29.77(2C;CH_2),29.6(2C;CH_2),29.5(2C;CH_2),29.4(2C;CH_2),29.3(2C; CH_2),28.4(CH_2),27.3(CH),26.2(CH_2),25.6(CH_3),25.0(2C;CH_2),24.5(CH_2), 23.0(CH_2),22.8(2C;CH_2),20.9(CH_2),20.5(CH_3),19.9(CH_3),14.3(2C;CH_3), 13.6(CH_3),11.4(CH_3);注:由于存在非对映异构体,观察到一些双重信号。

[1391] ALL-CMSI-C12b'bMe-2-TG油酸酯I-35的合成

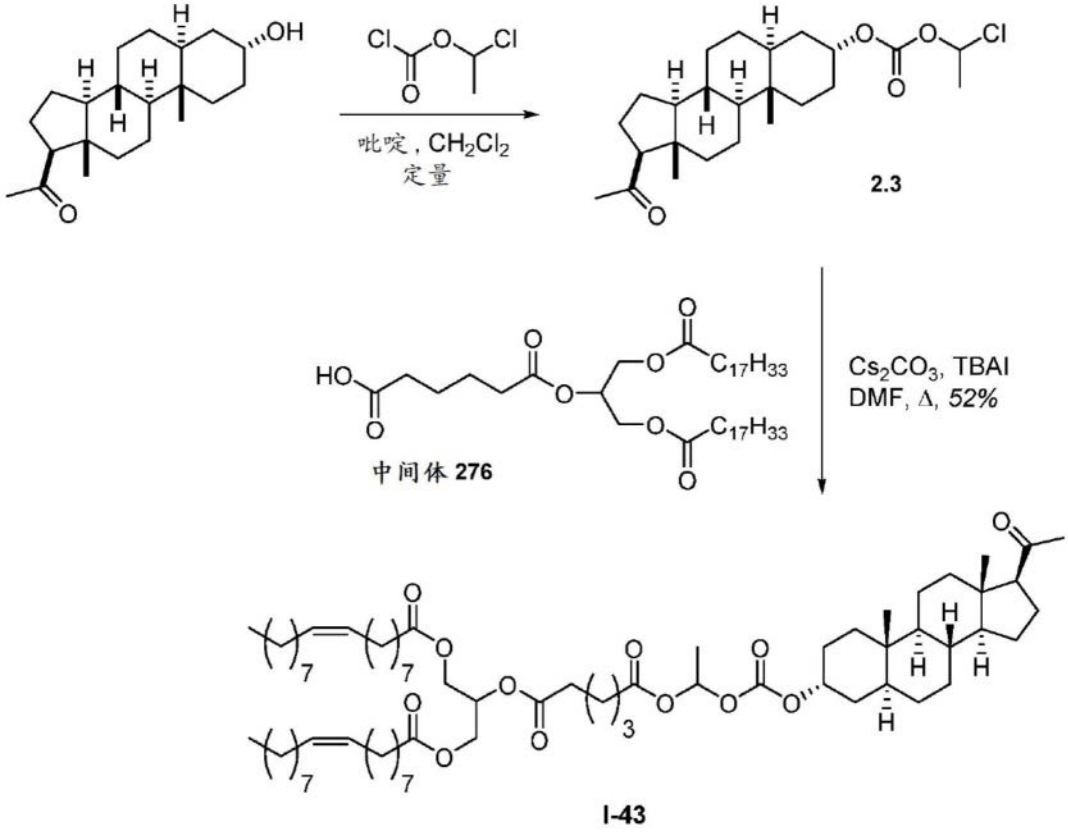
[1392]



[1393] 将Cs_2CO_3(36.5mg,112μmol)和TBAI(6.9mg,18.7μmol)添加到中间体174(29.0mg,37.3μmol)和化合物2.3(15.3mg,39.4μmol,如I-1的合成中所示制备)于DMF(2mL)中的溶液中,并将混合物在70℃下加热两小时。将反应物冷却至室温,用乙酸乙酯(30mL)稀释,并且将有机相用水和盐水(各 30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法(8%至10%乙酸乙酯/己烷)得到呈无色油状物的ALL-CMSI-C12b'bMe-2-TG油酸酯I-35(22.7mg,53%)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.78-5.71(m,2H),5.39-5.20 (m,5H),4.94(m,1H),4.29(dd,J=11.9,4.3Hz,2H),4.13(dd,J=11.9,5.9Hz, 2H),2.52(t,J=8.9Hz,1H),2.37(t,J=7.5Hz,2H),2.31(t,J=7.6Hz,2H),2.30 (t,J=7.6Hz,4H),2.14(m,1H),2.10(s,3H),2.05-1.93(m,9H),1.84(m,1H), 1.79-1.12(m,61H),0.98-0.75(m,2H),0.87(t,J=6.7Hz,6H),0.78(s,3H), 0.59(s,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ209.8(C),173.4(2C;C),172.8(C), 172.3(C),153.6(C),130.2(2C;CH),129.9(2C;CH),81.9(CH_2),75.7(CH),69.1(CH),63.9(CH),62.2(2C;CH_2),56.9(CH),54.0(CH),44.4(C),39.8(CH),39.2 (CH_2),35.9(C),35.6(CH),34.2(3C;CH_2),33.9(CH_2),32.8(CH_2),32.7(CH_2), 32.0(2C;CH_2),31.9(CH_2),31.7(CH_3),29.9(2C;CH_2),29.8(2C;CH_2),29.7(2C; CH_2),29.5(4C;CH_2),29.31(2C;CH_2),29.25(2C;CH_2),29.22(2C;CH_2),28.77 (CH_2),28.76(CH_2),28.3(CH_2),27.4(2C;CH_2),27.3(2C;CH_2),26.1(CH_2),25.0 (2C;CH_2),24.7(CH_2),24.5(CH_2),24.4(CH_2),22.9(CH_2),22.8(2C;CH_2),20.9 (CH_2),14.3(2C;CH_3),13.6(CH_3),11.4(CH_3)。

[1394] ALL-CMSI-C6-2-TG油酸酯I-43的合成

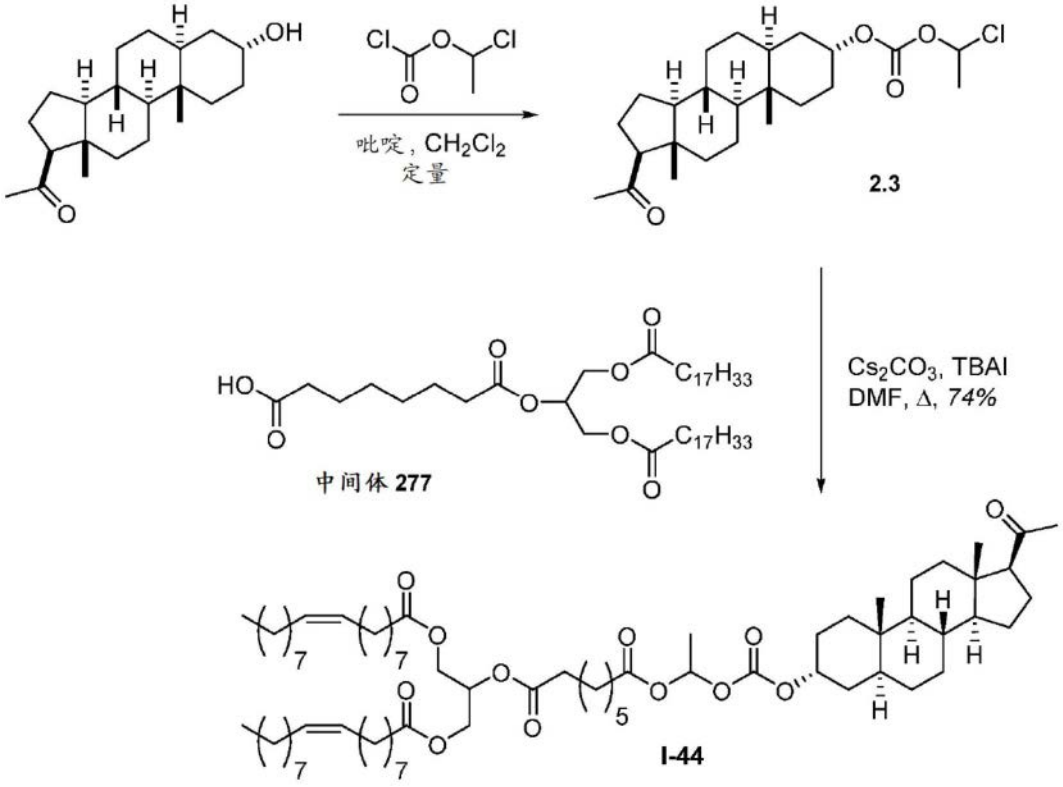
[1395]



[1396] 使用上文为I-35提供的程序，用中间体276代替中间体174来合成ALL- CMSI-C6-2-TG-油酸酯I-43。将产物通过硅胶色谱法(9％至10％乙酸乙酯/己烷)纯化，得到呈无色油状物的ALL-CMSI-C6-2-TG-油酸酯I-43(24.6mg，52％)。^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ6.765/6.762(各q,J＝5.4Hz,1H),5.41- 5.19(m,5H),4.92(m,1H),4.29(dd,J＝11.9,4.3Hz,2H),4.13(dd,J＝11.9,5.9 Hz,2H),2.52(t,J＝8.9Hz,1H),2.41-2.26(m,8H),2.15(m,1H),2.11(s,3H)， 2.07-1.91(m,9H),1.85(m,1H),1.73-1.46(m,19H),1.520/1.517(各d,J＝5.4Hz,3H),1.43-1.08(m,45H),0.99-0.76(m,3H),0.87(t,J＝6.9Hz,6H)， 0.78(s,3H),0.60(s,3H)；^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ209.9(C),173.4(2C;C)， 172.4(C),171.3(C),152.8(C),130.2(2C;CH),129.9(2C;CH),91.3(CH),75.3 (CH),69.3(CH),64.0(CH),62.2(2C;CH_2),56.9(CH),54.0(CH),44.4(C),39.8 (CH),39.2(CH_2),35.9(C),35.5(CH),34.1(2C;CH_2),33.8(CH_2),33.74/33.72 (CH_2),32.84/32.78(CH_2),32.72/32.70(CH_2),32.1(2C;CH_2),31.9(CH_2),31.7 (CH_3),29.91(2C;CH_2),29.85(2C;CH_2),29.7(2C;CH_2),29.5(4C;CH_2),29.33 (2C;CH_2),29.26(2C;CH_2),29.23(2C;CH_2),28.3(CH_2),27.4(2C;CH_2),27.3(2C;CH_2),26.1/26.0(CH_2),25.0(2C;CH_2),24.5(CH_2),24.2(CH_2),24.02/24.00 (CH_2),22.9(CH_2),22.8(2C;CH_2),20.9(CH_2),19.8(CH_3),14.3(2C;CH_3),13.6 (CH_3),11.4(CH_3)。

[1397] ALL-CMSI-C8-2-TG油酸酯I-44的合成

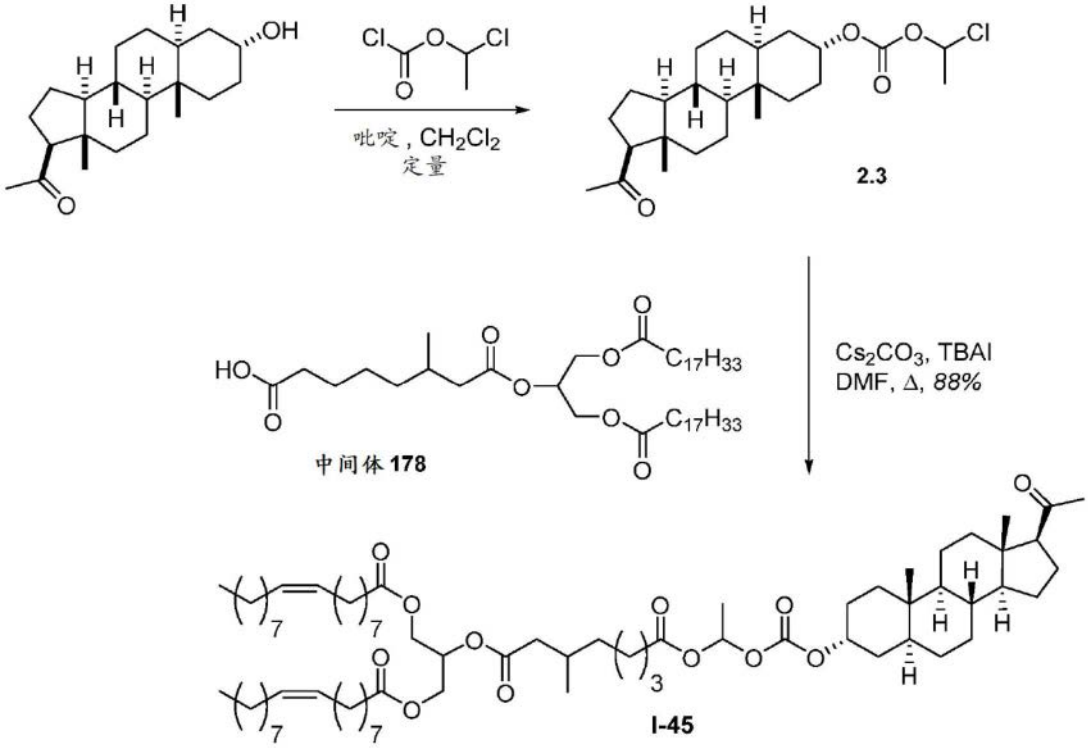
[1398]



[1399] 使用上文为I-35提供的程序，用中间体277代替中间体174来合成ALL- CMSI-C8-2-TG-油酸酯I-44。通过硅胶色谱法(9％至10％乙酸乙酯/己烷)纯化产物，得到呈无色油状物的ALL-CMSI-C8-2-TG-油酸酯I-44(34.5mg，74％)。^{1}H NMR(401MHz，$CDCl_3$)δ6.765/6.761(各q，J＝5.4Hz，1H)，5.40-5.20(m， 5H)，4.92(m，1H)，4.29(dd，J＝11.9，4.3Hz，2H)，4.13(dd，J＝11.9，5.9Hz，2H)， 2.52(t，J＝8.9Hz，1H)，2.39-2.26(m，8H)，2.14(m，1H)，2.10(s，3H)，2.07- 1.91(m，9H)，1.85(m，1H)，1.73-1.47(m，19H)，1.516/1.511(各d，J＝5.4Hz，3H)，1.42-1.08(m，49H)，1.00-0.73(m，3H)，0.87(t，J＝6.9Hz，6H)，0.78(s， 3H)，0.59(s，3H)；^{13}C NMR(101MHz，$CDCl_3$)δ209.9(C)，173.4(2C；C)，172.8 (C)，171.7(C)，152.8(C)，130.2(2C；CH)，129.8(2C；CH)，91.2(CH)，75.3(CH)， 69.1(CH)，63.9(CH)，62.2(2C；CH_2)，56.9(CH)，53.9(CH)，44.4(C)，39.8(CH)， 39.2(CH_2)，35.9(C)，35.5(CH)，34.16(CH_2)，34.15(2C；CH_2)，34.09/34.07(CH_2)， 32.82/32.78(CH_2)，32.71/32.69(CH_2)，32.0(2C；CH_2)，31.9(CH_2)，31.7(CH_3)， 29.9(2C；CH_2)，29.8(2C；CH_2)，29.7(2C；CH_2)，29.5(4C；CH_2)，29.32(2C；CH_2)， 29.25(2C；CH_2)，29.22(2C；CH_2)，28.80(CH_2)，28.75(CH_2)，28.3(CH_2)，27.4(2C；CH_2)，27.3(2C；CH_2)，26.1/26.0(CH_2)，25.0(2C；CH_2)，24.7(CH_2)，24.50(CH_2)， 24.48(CH_2)，22.9(CH_2)，22.8(2C；CH_2)，20.9(CH_2)，19.8(CH_3)，14.3(2C；CH_3)， 13.6(CH_3)，11.4(CH_3)；注：由于非对映异构体的存在，在某些情况下观察到双峰；ESI-HRMS：$C_{75}H_{128}NaO_{12}$[M+Na^+]的计算值为1201.8829；实测值为 1201.8807。

[1400] ALL-CMSI-C8bMe-2-TG油酸酯I-45的合成

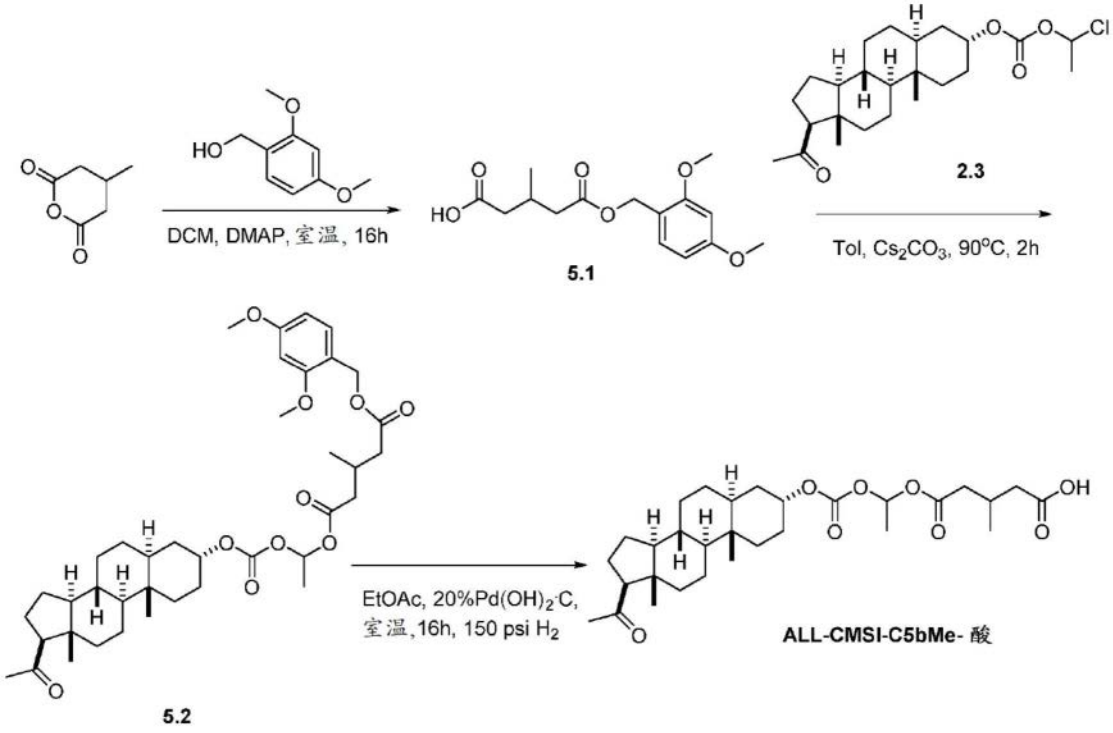
[1401]



[1402] 使用上文为I-35提供的程序，用中间体178代替中间体174来合成ALL- CMSI-C8bMe-2-TG-油酸酯I-45。通过硅胶色谱法(8％至10％乙酸乙酯/己烷) 纯化产物，得到呈无色油状物的ALL-CMSI-C8bMe-2-TG-油酸酯I-45(48.5 mg，88％)。^{1}H NMR(401MHz，$CDCl_3$)δ 6.770/6.767(各q，J＝5.4Hz，1H)， 5.41-5.21(m，5H)，4.92(m，1H)，4.29(dd，J＝11.9，4.3Hz，2H)，4.14(dd，J＝ 11.9，5.9Hz，2H)，2.52(t，J＝8.9Hz，1H)，2.37-2.26(m，7H)，2.20-2.06(m， 2H)，2.11(s，3H)，2.07-1.90(m，10H)，1.85(m，1H)，1.521/1.519(各d，J＝5.4 Hz，3H)，1.72-1.08(m，66H)，0.93(d，J＝6.2Hz，3H)，1.00-0.76(m，3H)，0.88 (t，J＝6.9Hz，6H)，0.79(s，3H)，0.60(s，3H)；^{13}C NMR(101MHz，$CDCl_3$)δ209.8 (C)，173.4(2C；C)，172.3(C)，171.6(C)，152.8(C)，130.1(2C；CH)，129.8(2C； CH)，91.2(CH)，75.2(CH)，69.0(CH)，63.9(CH)，62.2(2C；CH_2)，56.9(CH)，53.9 (CH)，44.3(C)，41.7(CH_2)，39.7(CH)，39.2(CH_2)，36.4(CH_2)，35.8(C)，35.5(CH)， 34.12(2C；CH_2)，34.09(CH_2)，32.80/32.75(CH_2)，32.69/32.67(CH_2)，32.0(2C； CH_2)，31.8(CH_2)，31.7(CH_3)，30.3(CH)，29.9(2C；CH_2)，29.8(2C；CH_2)，29.6 (2C；CH_2)，29.4(4C；CH_2)，29.3(2C；CH_2)，29.23(2C；CH_2)，29.20(2C；CH_2)，28.3(CH_2)，27.33(2C；CH_2)，27.28(2C；CH_2)，26.4(CH_2)，26.1/26.0(CH_2)，24.9 (2C；CH_2)，24.8(CH_2)，24.5(CH_2)，22.9(CH_2)，22.8(2C；CH_2)，20.9(CH_2)，19.8 (CH_3)，19.6(CH_3)，14.2(2C；CH_3)，13.6(CH_3)，11.4(CH_3)；注：由于非对映异构体的存在，在某些情况下观察到双峰；ESI-HRMS：$C_{75}H_{128}NaO_{12}$[M+Na^+] 的计算值为1201.8829；实测值为1201.8807。

[1403] ALL-CMSI-C5bMe-酸的合成

[1404]



[1405] 步骤1:化合物5.1

[1406] 向4-甲基二氢-2H-吡喃-2,6(3H)-二酮(1.5g,11.718mmol)于DCM(20ml) 中的溶液中添加DMAP(1.42g,11.718mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 10min,然后添加(2,4-二甲氧基苯基)甲醇(0.98g,5.859mmol)。将反应混合物在室温下再搅拌16h。通过TLC监测反应。反应完成后,将反应混合物用水(20ml)稀释并用DCM(3x 20ml)萃取。将有机层用1N HCl(20ml)洗涤。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空蒸发,得到呈无色液体状的粗化合物 5.1(1.9g,定量产率),其直接用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 7.30(d,J=8.8Hz,1H),6.50(dd,,J=2.0Hz,2H),5.13(s,2H),3.88(s,3H),3.82 (s,3H),2.91(m,1H),2.51(d,J=5.2Hz,2H),2.45(d,J=6.4Hz,2H),1.08(s,3H)。

[1407] 步骤2:化合物5.2

[1408] 向化合物2.3(2.15g,5.067mmol;在如I-1的合成中所示产生)于甲苯 (5ml)中的溶液中添加Cs_2CO_3(3.29g,10.134mmol)并在室温下搅拌15min,然后在室温下添加化合物5.1(1.5g,5.067mmol)(预溶解于10ml甲苯中)和 TBAI(0.934g,25.33mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌2h。通过TLC监测反应。反应完成后,将反应混合物用水(10ml)稀释并用乙酸乙酯(3x 10ml) 萃取,并且将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,将反应混合物在真空下还原,得到粗化合物5.2,其通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)来纯化。以12%乙酸乙酯和己烷作为流动相洗脱纯化合物,然后在真空下洗脱纯级分,得到纯化合物5.2(1.9g,55.96%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.28(q,J=9.6Hz, 1H),6.79(d,J=5.6Hz,1H),6.48(dd,J=5.6Hz,2H),5.32(m,1H),5.10(s,2H), 3.83(s,6H),2.56-2.31(s,6H),2.18(s,3H),1.67-1.50(m,10H),1.43(d,J=10.0 Hz,2H),1.04-0.93(m,6H),1.32-1.18(m,10H),0.82(s,3H),0.61(s,3H)。

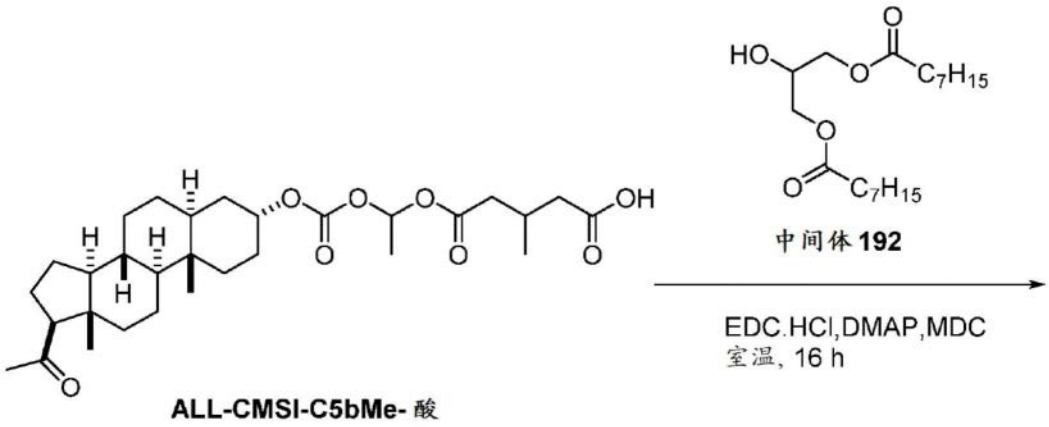
[1409] 步骤3:ALL-CMSI-C5bMe-酸

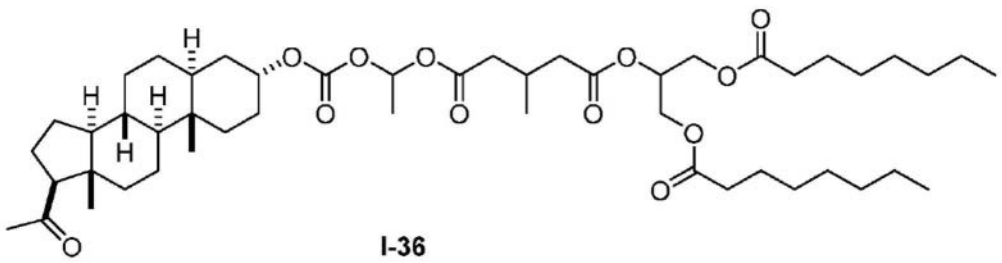
[1410] 向化合物5.2(1.65g,2.42mmol)于乙酸乙酯(20ml)中的溶液中添加20%氢氧化

钯/碳(0.900g,(50％水分)),并且将所得悬浮液用N_2冲洗三次。将反应混合物在150psi H_2压力下(在高压釜中)在室温下搅拌16h。反应完成后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用乙酸乙酯(30ml)洗涤。减压浓缩滤液,得到粗物质,通过柱色谱法使用硅胶(60-120目)将其纯化。以15％乙酸乙酯和己烷作为流动相洗脱纯化合物,真空浓缩纯级分,得到纯ALL-CMSI- C5bMe-酸(0.500g)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.80(q,J＝5.2Hz,1H),4.94 (m,1H),4.13(m,2H),2.52(dd,J＝17.6,8.8Hz,5H),2.36(t,J＝7.6Hz,1H), 2.13(s,3H),2.03(t,J＝14.4Hz,2H),1.89(m,2H),1.55(d,J＝5.2Hz,6H),1.48- 1.23(m,9H),1.11(s,3H),1.01-0.89(m,4H),0.84(d,J＝14.4Hz,3H),0.61(s, 3H);^{13}C NMR(101MHz,氯仿-d)δ209.91(1C),177.69(1C),177.64(1C), 170.23(1C),152.67(1C),91.18(1C),75.25(1C),63.82(1C),56.74(1C),53.81(1C), 44.26(1C),40.29(1C),40.20(1C),39.63(1C),39.04(1C),35.72(1C),34.40(1C), 32.57(1C),31.51(1C),29.68(1C),28.14(1C),25.89(1C),24.36(1C),22.78(1C), 21.04(1C),20.76(1C),19.61(2C),13.45(1C),11.25(1C);ELSD:3.88min,100％纯度;LCMS(202nm):4.66min.,82.18％纯度;MASS(ESI,$_+$ve)m/z:552.36 (MH+18)。

[1411] ALL-CMSI-C5bMe-2-TG-辛酸酯I-36的合成

[1412]



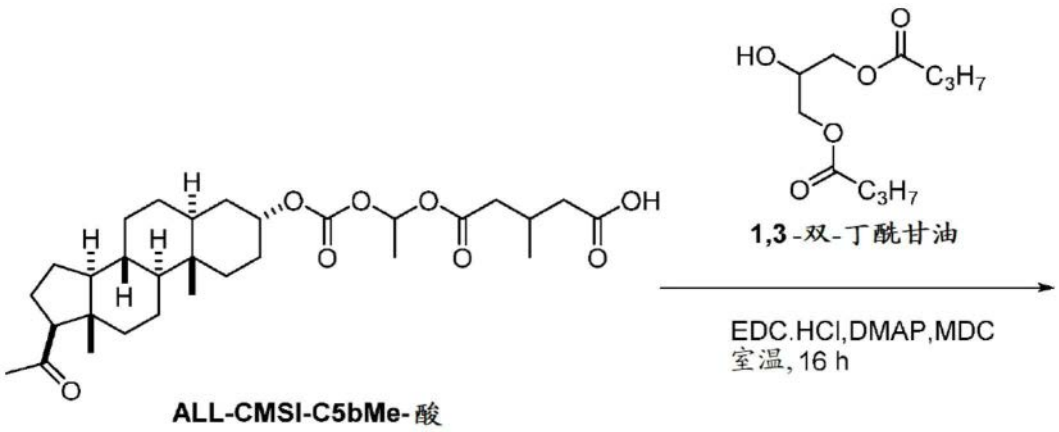


[1413] 向ALL-CMSI-C5bMe-酸(0.250g,0.468mmol)于DCM(3ml)中的搅拌溶液中添加DMAP(0.057g,0.468mmol)和EDC.HCl(0.223g,1.17mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟。添加中间体192(0.161g,0.468mmol),并将所得反应混合物在室温下再搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物用DM水(3ml)稀释并用DCM(3x 3ml)萃取,并且将合并的有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩,得到粗物质。使用100-200目硅胶通过柱色谱进行纯化。以4％乙酸乙酯/DCM洗脱纯化合物,得到ALL-CMSI-C5bMe-2-TG-辛酸酯 I-36(90mg,22.35％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.82(q,J＝5.2Hz,1H), 5.34(m,1H),4.96(m,1H),4.35(d,J＝11.6Hz,2H),4.20(dd,J＝11.6,5.6Hz, 2H),2.58(d,J＝8.8Hz,4H),2.37-2.29(m,6H),2.20(S,3H),1.70-1.56(m, 19H),1.32-1.29(m,27H),1.08(d,J＝5.6Hz,3H),1.00-0.99(m,8H),

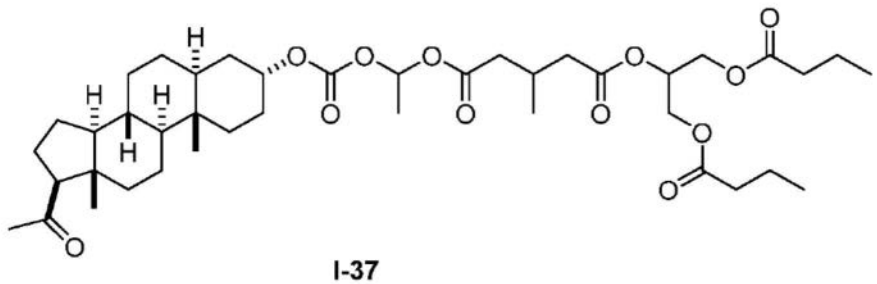
0.64(S, 3H).^{13}CNMR(101MHz,氯仿d)δ209.65(1C),173.27(2C),171.26(1C),170.14 (1C),152.65(1C),91.14(1C),75.20(1C),69.14(1C),65.00(1C),63.81(1C), 62.05(1C),56.75(1C),53.83(1C),44.23(1C),39.65(1C),39.06(1C),35.73(1C), 35.41(3C),31.65(2C),29.70(1C),29.05(3C),28.90(3C),28.15(1C),27.13(1C), 25.89(1C).24.83(3C),24.37(1C),22.59(1C),22.79(2C),20.77(1C),19.63(1C), 19.47(1C),14.06(4C),13.45(1C),11.29(1C)。ELSD:5.13min,100%纯度;LCMS(230nm):17.037min,100%纯度;MASS(ESI,+ve)m/z:878.46(MH+18)。

[1414] ALL-CMSI-C5bMe-2-TG-丁酸酯I-37的合成

[1415]



ALL-CMSI-C5bMe-酸

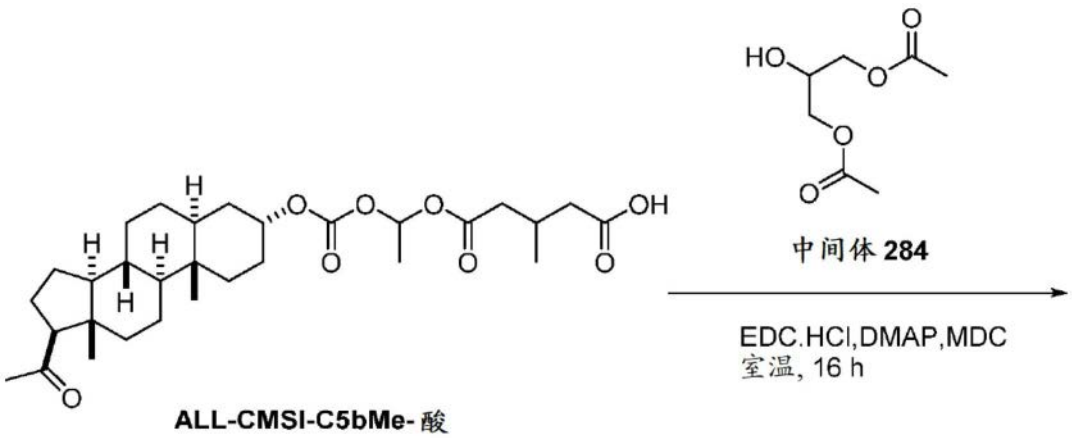


I-37

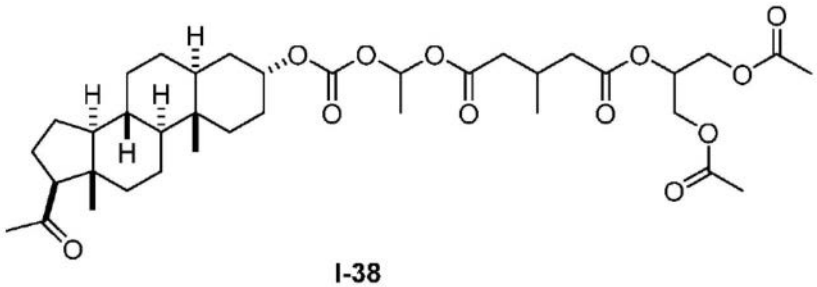
[1416] 使用上文为I-36提供的程序,用中间体115代替中间体192来合成ALL- CMSI-C5bMe-2-TG-丁酸酯I-37。通过柱色谱法使用100-200目硅胶进行纯化,并且以3%乙酸乙酯/DCM洗脱纯化合物,得到ALL-CMSI-C5bMe-2-TG- 丁酸酯I-37(100mg,28.56%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.80(q,J=5.2 Hz,1H),5.32(m,1H),4.94(m,1H),4.34(d,J=11.2Hz,2H),4.18(dd,J= 11.2,5.6Hz,2H),2.57(m,1H),2.47(d,J=10.8Hz,4H),2.34-2.27(m,6H), 2.15(S,3H),1.71-1.54(m,14H),1.43-1.35(m,2H),1.27-1.17(m,8H),1.12 (S,3H),1.06(t,J=5.6Hz,3H),0.99-0.80(m,10H),0.61(S,3H)。^{13}CNMR (101MHz,氯仿d)δ209.91(1C),173.73(1C),173.10(3C),171.29(1C),170.19 (1C),152.65(1C),91.13(1C),75.21(1C),69.13(1C),65.00(1C),63.81(1C), 62.25(1C),56.74(1C),53.81(1C),44.24(1C),40.55(1C),40.36(1C),39.05(1C), 35.96(3C),35.40(1C),32.67(1C),31.93(1C),29.70(1C),28.15(1C),27.13(1C), 25.93(1C),24.36(1C),22.77(1C),20.77(1C),19.63(2C),14.13(4C),11.29(2C)。 ELSD:4.07min,100%纯度;LCMS(202nm):4.919min,100%纯度;MASS (ESI,+ve)m/z:766.38(MH^++18)。

[1417] ALL-CMSI-C5bMe-2-TG-乙酸酯I-38的合成

[1418]



ALL-CMSI-C5bMe-酸

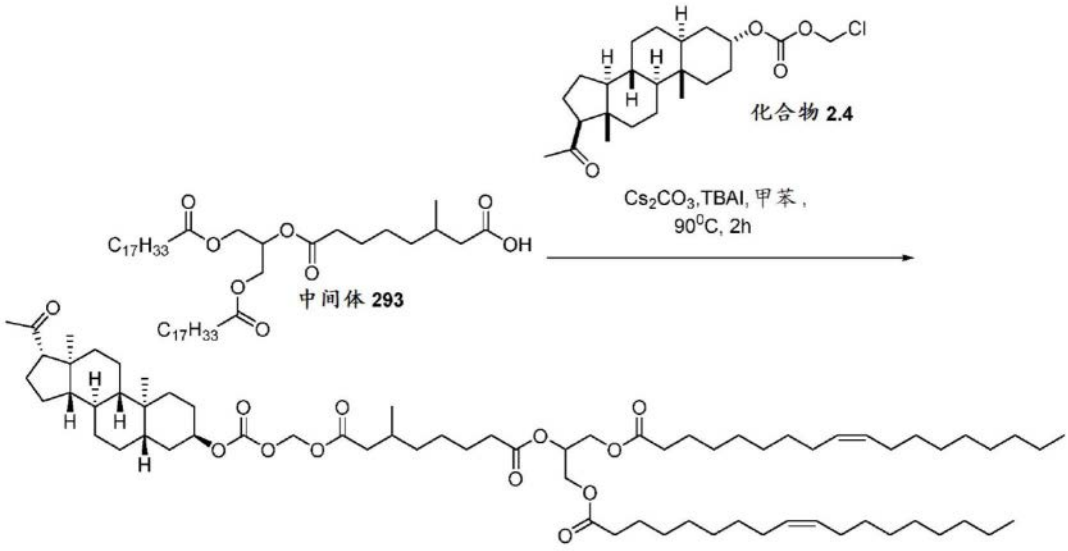


I-38

[1419] 使用上文为I-36提供的程序,用中间体284代替中间体192来合成ALL- CMSI-C5bMe-2-TG-乙酸酯I-38。通过柱色谱法使用100-200目硅胶进行纯化,并且以10%-11%乙酸乙酯/己烷洗脱纯化合物,得到ALL-CMSI-C5bMe- 2-TG-乙酸酯I-38(100mg,30.87%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.80(q,J =5.2Hz,1H),5.32(m,1H),4.93(m,1H),4.33(d,J=12Hz,2H),4.18(d,J=5.6 Hz,2H),3.51(m,1H),2.52(d,J=8Hz,4H),2.31(m,2H),2.18-2.00(S,8H), 1.88(d,J=13.6Hz,1H),1.68-1.54(m,6H),1.40(d,J=8Hz,3H),1.27-1.18 (S,10H),1.06-1.05(m,3H),0.99-0.81(m,8H),0.62(S,3H)。^{13}C NMR(101 MHz,氯仿-d)δ209.67(1C),171.32(1C),170.46(2C),170.20(1C),152.66(1C), 91.15(1C),75.22(1C),69.00(1C),63.81(1C),62.29(3C),56.74(1C),53.84(1C), 44.23(1C),40.58(1C),40.51(1C),40.39(1C),39.05(1C),35.73(1C),35.44(1C), 32.66(1C),31.73(1C),28.15(1C),27.17(1C),25.89(1C),24.36(1C),22.79(1C), 20.77(2C),20.67(1C),19.62(2C),19.44(1C),13.46(1C),11.29(1C)。ELSD: 3.70min,100%纯度;LCMS(202nm):4.787min,100%纯度;MASS(ESI,+ve) m/z:710.32(MH+18)。

[1420] ALL-CASI-C8b'Me-2-TG-油酸酯I-49的合成

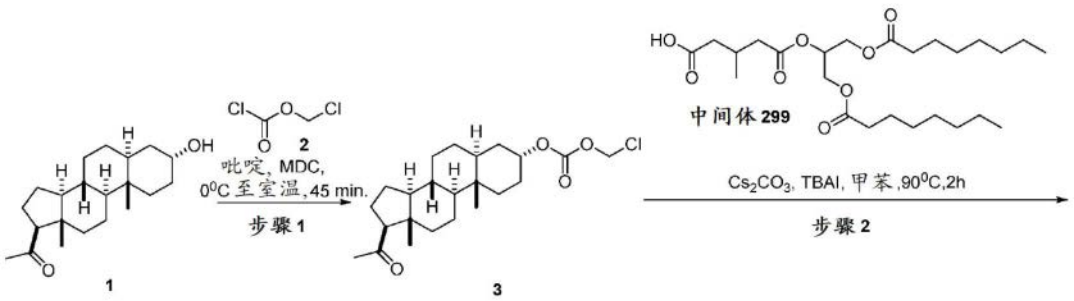
[1421]

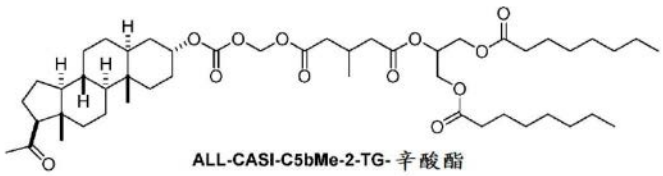


I-49, ALL-CASI-C8b'Me-2-TG-油酸酯

[1422] 向中间体293(0.240g,0.303mmol)于甲苯(100ml)中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (0.197g,0.607mmol),并将其在室温下搅拌15min,然后在室温下添加化合物2.4(0.124g,0.303mmol)(预先溶解于2ml甲苯中)和TBAI(0.056 g,0.151mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌2h。通过TLC监测反应。反应完成后,将反应混合物用水(50ml)稀释并用乙酸乙酯(2x 50ml)萃取,将合并的有机层经硫酸钠干燥并真空蒸馏,得到粗化合物,通过柱色谱法使用硅胶(100-200目)将其纯化。以3%-5%乙酸乙酯和己烷作为流动相洗脱纯化合物,然后在旋转蒸气中浓缩纯级分,得到呈粘性油状物的纯化合物ALL- CASI-C8b'Me-2-TG-油酸酯I-49(100mg,28.3%):1H NMR(400MHz,氯仿- d)δ5.78(s,1H),5.41-5.25(m,1H),4.97(m,1H),4.32(dd,J=11.9,4.4Hz,2H), 4.16(dd,J=11.9,5.9Hz,2H),2.57-2.29(m,8H),2.26-2.13(m,6H),2.13(s, 3H),2.03-1.85(m,10H),1.76-1.51(m,10H),1.47-1.15(m,61H),0.99-0.81 (m,12H),0.62(s,3H);13C NMR(101MHz,氯仿-d)δ209.68(1C),173.25(2C), 172.63(1C),153.49(1C),130.01(2C),129.70(2C),81.62(1C),75.51(1C),68.97(1C),63.78(1C),62.05(2C),56.70(1C),53.84(1C),44.23(1C),41.26(1C),39.61 (1C),39.03(1C),36.19(1C),35.73(1C),35.41(1C),34.02(2C),32.67(1C),32.55 (1C),31.91(1C),31.73(1C),31.54(1C),29.94-29.08(21C),28.15(1C),27.22 (2C),27.17(2C),26.33(1C),25.95(1C),24.84(2C),24.36(1C),22.77(1C),22.69 (2C),20.77(1C),19.48(1C),14.12(2C),13.46(1C),11.31(1C);ELSD:6.57min, 98.03%纯度;MASS(ESI,$_+$ve)m/z:1184.87(MH^+18)。

[1423] ALL-CASI-C5bMe-2-TG-辛酸酯I-47的合成

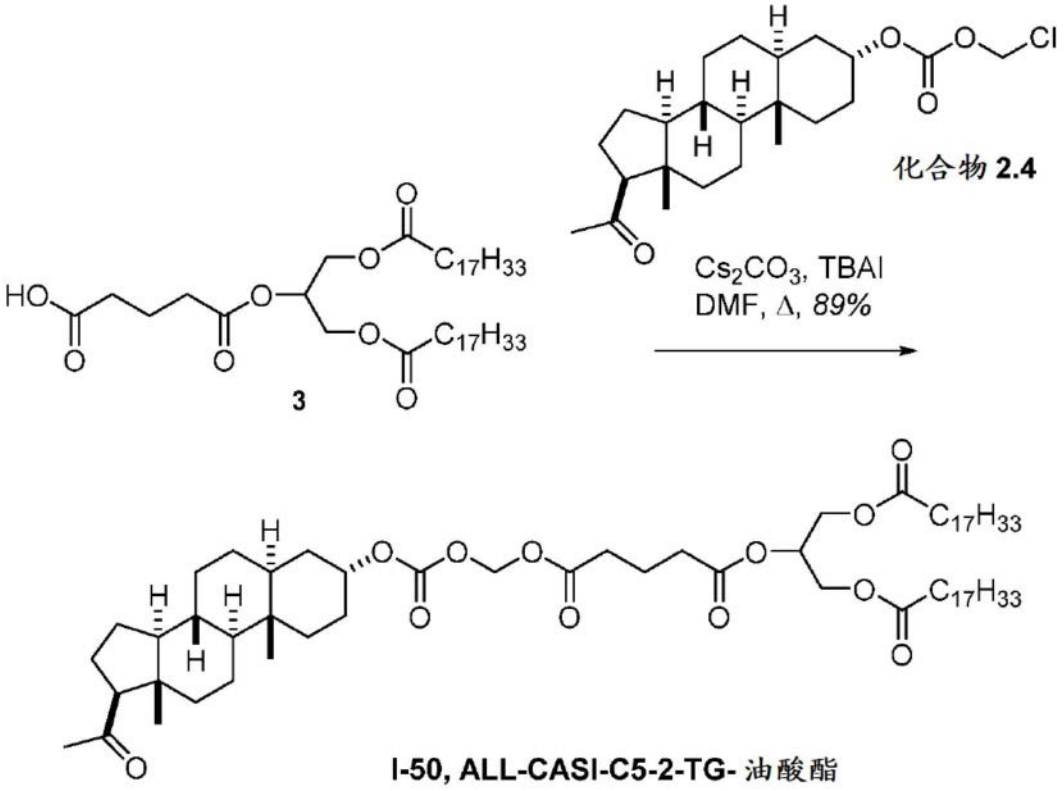
[1424] 



[1425] 使用上文为I-29提供的程序,用中间体299代替C8-酸-TG-油酸酯来合成ALL-CASI-C5bMe-2-TG-辛酸酯I-47。通过快速柱色谱法使用硅胶(230- 400目),用8%乙酸乙酯/己烷作为流动相来纯化,产生呈粘性油状物的ALL- CASI-C5bMe-2-TG-辛酸酯I-47(108g,53.3%):1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ5.81(s,2H),5.29(m,1H),4.99(s,1H),4.33-4.36(ddd,J=11.9,4.2,1.9Hz, 2H),4.15-4.20(dd,J=11.9,6.0Hz,2H),2.59-2.44(m,4H),2.36(m,6H),2.15 (s,3H),2.02-2.04(m,1H),1.87-1.91(m,1H),1.53-1.72(m,17H),1.399-1.47 (m,3H),1.14-1.38(m,21H),1.07-1.09(d,J=6.0Hz,3H),1.05-0.80(m,8H),0.64(s,3H);13C NMR(101MHz,氯仿-d)δ209.64(1C),173.23(1C),171.21 (1C),170.74(1C),153.45(1C),130.03(1C),129.72(1C),81.74(1C),75.60(1C), 69.24(1C),63.81(1C),62.07(1C),56.74(1C),53.88(1C),44.23(1C),40.51(1C), 40.18(1C),39.66(1C),39.06(1C),35.76(1C),35.45(1C),34.01(1C),32.70(1C), 32.59(1C),31.92(1C),31.75(1C),31.53(1C),29.79(1C),29.73(1C),29.54(1C), 29.33(1C),29.19(1C),29.14(1C),29.11(1C),28.17(1C),27.24(1C),27.20(1C), 27.11(1C),25.98(1C),24.85(1C),24.38(1C),22.82(1C),22.69(1C),20.80(1C), 19.56(1C),14.12(1C),13.47(1C),11.32(1C);ELSD:5.78min,99.04%纯度; qNMR:97.37%纯度;MASS(ESI,$_{+}$ve)m/z:865.89(MH^{+}18)。

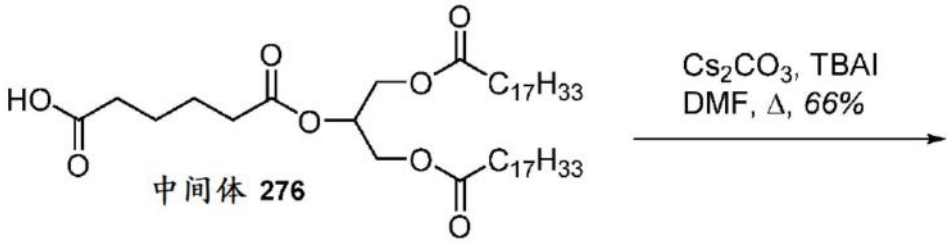
[1426] ALL-CASI-C5-2-TG-油酸酯I-50的合成

[1427]



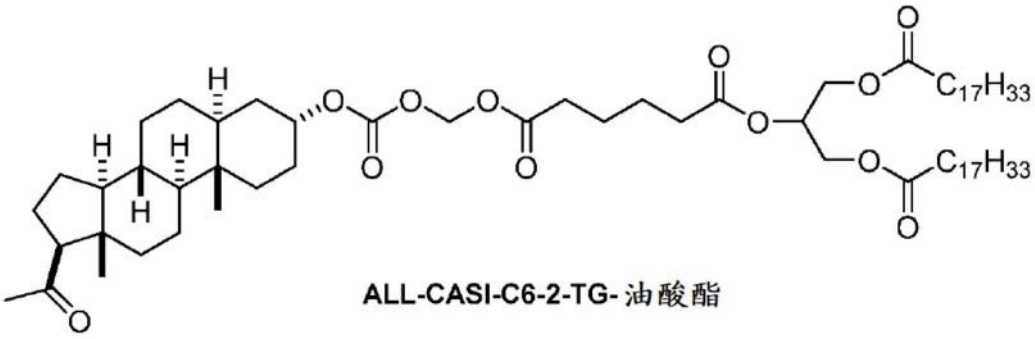
[1428] 使用上文为I-29提供的程序，用中间体300代替C8-酸-TG-油酸酯来合成ALL-CASI-C5-2-TG-油酸酯I-50。硅胶色谱法(8％至10％乙酸乙酯/己烷) 得到呈无色油状物的ALL-CASI前药I-50(44.5mg,89％)：^{1}H NMR(401 MHz,$CDCl_3$)δ5.78-5.73(m,2H),5.38-5.21(m,5H),4.94(m,1H),4.30(dd, J＝11.9,4.3Hz,2H),4.12(dd,J＝11.9,5.9Hz,2H),2.52(t,J＝8.9Hz,1H),2.46 (t,J＝7.4Hz,2H),2.41(t,J＝7.3Hz,2H),2.30(t,J＝7.6Hz,4H),2.14(m,1H), 2.10(s,3H),2.05-1.91(m,11H),1.84(m,1H),1.73-1.08(m,61H),0.87(t,J＝6.9Hz,6H),0.99-0.76(m,2H),0.78(s,3H),0.59(s,3H)；^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$)δ209.8(C),173.4(2C;C),172.0(C),171.5(C),153.6(C),130.2(2C; CH),129.8(2C;CH),81.9(CH_2),75.7(CH),69.4(CH),63.9(CH),62.1(2C;CH_2), 56.8(CH),54.0(CH),44.4(C),39.8(CH),39.2(CH_2),35.9(C),35.5(CH),34.1 (2C;CH_2),33.1(CH_2),32.9(CH_2),32.8(CH_2),32.7(CH_2),32.0(2C;CH_2),31.9 (CH_2),31.7(CH_3),29.9(2C;CH_2),29.8(2C;CH_2),29.7(2C;CH_2),29.5(4C;CH_2), 29.30(2C;CH_2),29.24(2C;CH_2),29.21(2C;CH_2),28.3(CH_2),27.4(2C;CH_2), 27.3(2C;CH_2),26.1(CH_2),25.0(2C;CH_2),24.5(CH_2),22.9(CH_2),22.8(2C; CH_2),20.9(CH_2),19.7(CH_2),14.2(2C;CH_3),13.6(CH_3),11.4(CH_3)。

[1429] ALL-CASI-C6-2-TG-油酸酯I-51的合成



中间体 276

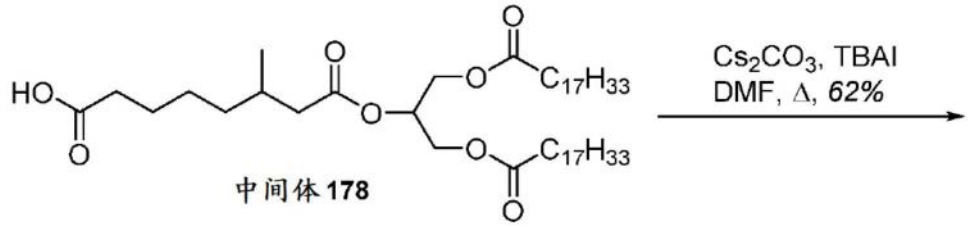
[1430]



ALL-CASI-C6-2-TG-油酸酯

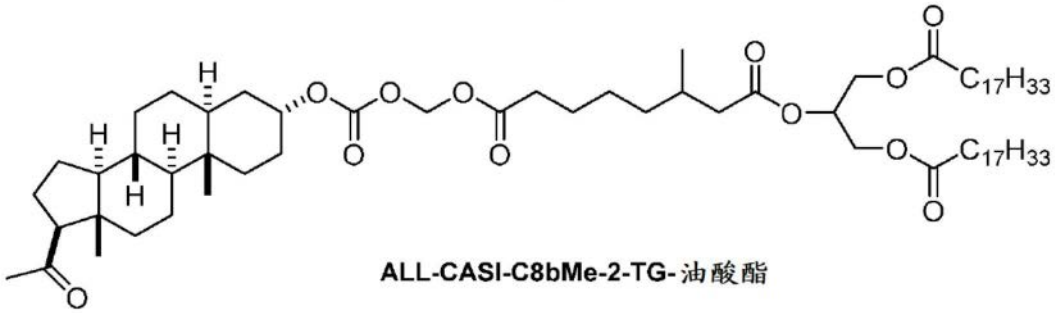
[1431] 将碳酸铯(Cs_2CO_3,39.1mg,120μmol)和四-正丁基碘化铵(TBAI,7.4mg, 20.0μmol)添加到酸-TG中间体276(30.0mg,40.0μmol)和碳酸氯甲酯2.4 (16.5mg,40.0μmol)于DMF(2mL)中的溶液中,并将混合物在70℃下加热 2.5小时。将反应物冷却至室温,用乙酸乙酯(30mL)稀释,并且将有机相用水和盐水(各30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法(4%乙酸乙酯/甲苯)得到呈无色油状物的ALL-CASI前药I-51(29.5mg,66%):^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.78-5.72(m,2H),5.40-5.20(m,5H), 4.95(m,1H),4.30(dd,J=11.9,4.3Hz,2H),4.13(dd,J=11.9,5.9Hz,2H),2.52 (t,J=8.9Hz,1H),2.40(t,J=7.0Hz,2H),2.34(t,J=7.0Hz,2H),2.30(t,J= 7.6Hz,4H),2.14(m,1H),2.10(s,3H),2.07-1.90(m,9H),1.85(m,1H),1.73- 1.06(m,65H),0.99-0.75(m,2H),0.87(t,J=6.8Hz,6H),0.79(s,3H),0.59(s, 3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ209.8(C),173.4(2C;C),172.4(C),171.9 (C),153.6(C),130.2(2C;CH),129.9(2C;CH),81.9(CH_2),75.7(CH),69.3(CH),63.9(CH),62.2(2C;CH_2),56.9(CH),54.0(CH),44.4(C),39.8(CH),39.2(CH_2), 35.9(C),3565(CH),34.1(2C;CH_2),33.8(CH_2),33.6(CH_2),32.8(CH_2),32.7 (CH_2),32.0(2C;CH_2),31.9(CH_2),31.7(CH_3),29.9(2C;CH_2),29.8(2C;CH_2), 29.7(2C;CH_2),29.5(4C;CH_2),29.31(2C;CH_2),29.25(2C;CH_2),29.22(2C; CH_2),28.3(CH_2),27.4(2C;CH_2),27.3(2C;CH_2),26.1(CH_2),25.0(2C;CH_2), 24.5(CH_2),24.2(CH_2),23.9(CH_2),22.9(CH_2),22.8(2C;CH_2),20.9(CH_2),14.3 (2C;CH_3),13.6(CH_3),11.4(CH_3)。

[1432] ALL-CASI-C8bMe-2-TG-油酸酯I-52的合成



中间体178

[1433]

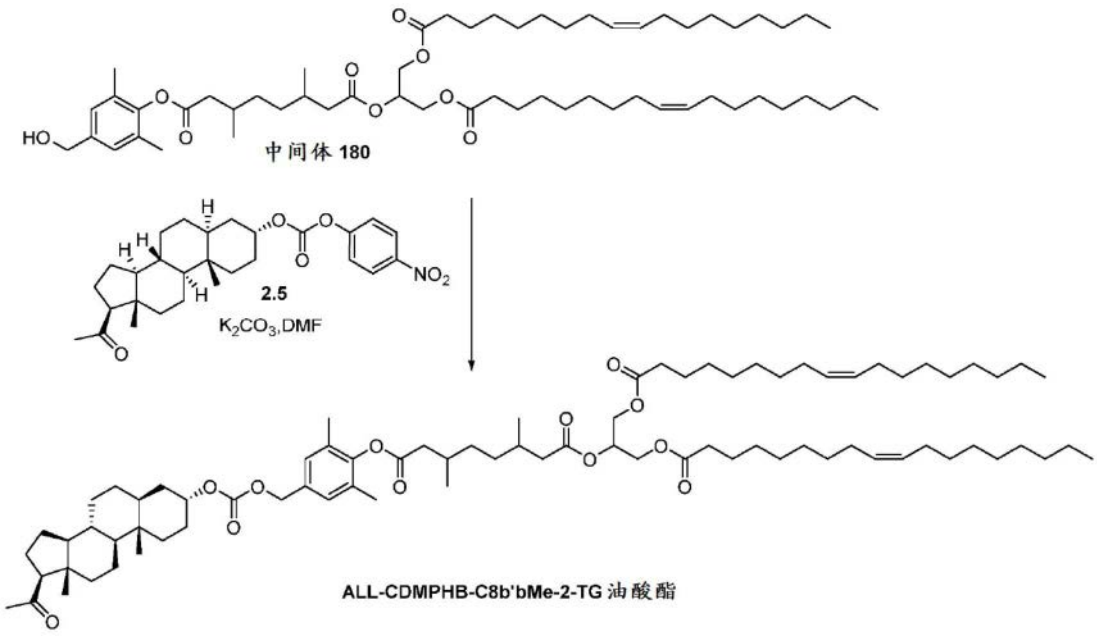


ALL-CASI-C8bMe-2-TG-油酸酯

[1434] 将碳酸铯(Cs_2CO_3,39.5mg,121μmol)和四-正丁基碘化铵(TBAI,7.5mg, 20.2μmol)添加到酸-TG中间体178(32.0mg,40.4μmol)和碳酸氯甲酯2.4 (16.6mg,40.4μmol)于DMF(2mL)中的溶液中,并将混合物在70℃下加热两小时。将反应物冷却至室温,用乙酸乙酯(30mL)稀释,并且将有机相用水和盐水(各30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并减压浓缩,得到粗产物。硅胶色谱法 (8%至90%乙酸乙酯/己烷)得到呈无色油状物的ALL-CASI前药I-52(29.0mg,62%):^{1}H NMR(401MHz,$CDCl_3$)δ5.79-5.72(m,2H),5.40-5.23(m, 5H),4.95(m,1H),4.29(dd,J=11.9,4.3Hz,2H),4.14(dd,J=11.9,5.9Hz,2H), 2.53(t,J=8.9Hz,1H),2.38(t,J=7.5Hz,2H),2.35-2.27(m,5H),2.19-2.08 (m,2H),2.11(s,3H),2.07-1.89(m,10H),1.85(m,1H),1.73-1.09(m,67H), 0.93(d,J=6.6Hz,3H),1.00-0.76(m,2H),0.88(t,J=6.9Hz,6H),0.79(s,3H), 0.60(s,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ209.8(C),173.4(2C;C),172.2(2C; C),153.6(C),130.2(2C;CH),129.8(2C;CH),81.9(CH_2),75.7(CH),69.0(CH), 63.9(CH),62.3(2C;CH_2),56.8(CH),54.0(CH),44.4(C),41.7(CH_2),39.8(CH), 39.2(CH_2),36.3(CH_2),35.9(C),35.5(CH_2),34.2(2C;CH_2),34.0(CH_2),32.8 (CH_2),32.7(CH_2),32.0(2C;CH_2),31.9(CH_2),31.7(CH_3),30.3(CH),29.9(2C; CH_2),29.8(2C;CH_2),29.7(2C;CH_2),29.5(4C;CH_2),29.3(2C;CH_2),29.24(2C; CH_2),29.22(2C;CH_2),28.3(CH_2),27.4(2C;CH_2),27.3(2C;CH_2),26.4(CH_2), 26.1(CH_2),25.0(2C;CH_2),24.7(CH_2),24.5(CH_2),22.9(CH_2),22.8(2C;CH_2), 20.9(CH_2),19.6(CH_3),14.3(2C;CH_3),13.6(CH_3),11.4(CH_3);注:在^{13}C NMR 光谱的170至175ppm范围内仅存在两个羰基信号表明172.2ppm处的峰可归因于C8bMe连接基的两个羰基碳原子。

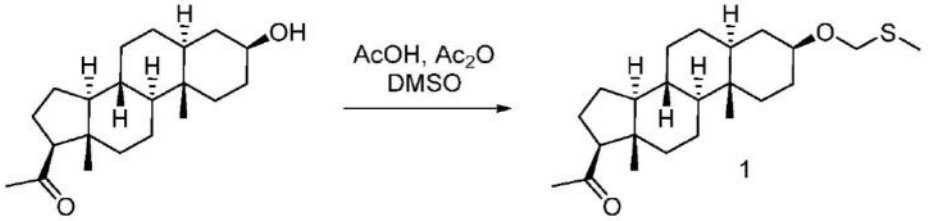
[1435] ALL-CDMPHB-C8b'bMe-2-TG-油酸酯I-16的合成

[1436]

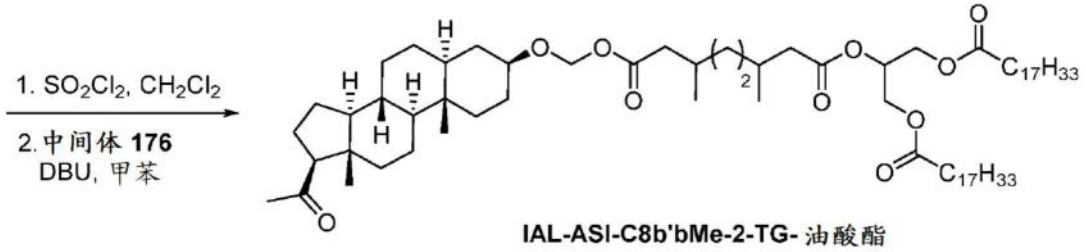


[1437] 向化合物2.5(0.9g,0.186mmol)于DMF(10ml)中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3(0.77g,0.558mmol),并将反应混合物在0^0下搅拌30min。然后添加含中间体180(0.400g,0.186mmol)的3ml DMF,然后将反应混合物在室温下搅拌48h。通过TLC监测反应进程,反应完成后,将其用水(50ml)稀释并用乙酸乙酯(3x 50ml)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空蒸发,得到粗物质,通过组合快速纯化对其进行纯化。以8%乙酸乙酯/己烷作为流动相洗脱纯化合物;在旋转蒸气中浓缩纯级分,得到呈粘性液体状的ALL- CDMPHB-C8b'bMe-2-TG-油酸酯I-16(0.09g,11%):^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ7.12(s,2H),5.36(m,5H),5.07(m,2H),4.93(s,1H),4.33(dd,J=12.0, 4.4Hz,2H),4.18(dd,J=11.6,5.6Hz,2H),2.64-2.54(m,5H),2.34(t,J=14.8 Hz,2H),2.16(d,J=15.2Hz,10H),1.88(d,J=15.2Hz,8H),1.62(m,10H),1.31 (m,50H),1.18(s,1H),1.09(d,J=6.4,4H),0.98(d,J=6.4Hz,4H),0.90-0.807 (m,14H),0.61(s,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ173.26(2C),172.12(1C),170.68(1C),153.72(2C),148.37(2C),132.79(1C),130.44(2C),130.03(2C), 129.71(1C),128.95(1C),74.60(1C),68.93(1C),63.82(1C),62.13(2C),56.74(1C), 53.82(1C),44.25(2C),41.65(1C),41.51(1C),41.41(1C),41.26(1C),39.60(1C), 39.07(1C),35.74(1C),35.42(1C),34.02(1C),33.86(2C),33.79(1C),32.79(1C), 32.61(1C),31.91(1C),31.73(1C),31.55(1C),30.56(1C),30.51(1C),30.36(1C), 30.31(1C),30.06(1C),29.77-29.12(15C),27.23(1C),27.18(1C),26.04(1C), 24.84(2C),24.37(1C),22.77(2C),22.69(1C),20.77(1C),19.90(1C),19.70(1C), 19.61(1C),19.43(1C),16.51(1C),14.13(2C),13.47(1C),11.31(1C);ELSD:17.22 min,97.95%纯度;MASS(ESI,+ve)m/z:1300.86(M+18)。

[1438] IAL-ASI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯I-19的合成



[1439]

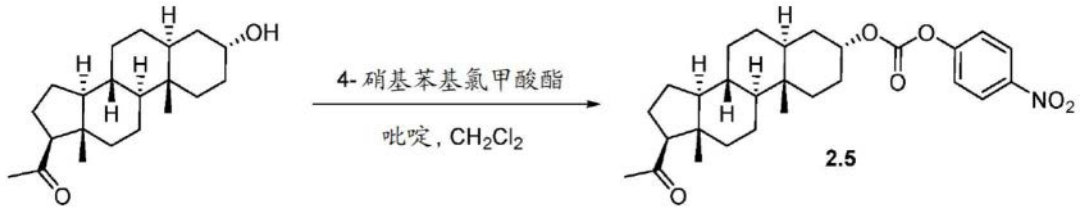


[1440] 将异别孕烷醇酮(310mg,0.97mmol)、乙酸酐(0.92mL,9.73mmol)和乙酸(0.31mL,5.35mmol)于DMSO(1.38mL)中的混合物在40℃下搅拌3小时,并且然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物用$NaHCO_3$饱和水溶液淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶上的正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,25g,Siliasep 柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度:1:0至1:1)纯化,得到呈白色固体状的硫醚1(232mg,63%):1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=4.63(s,2H),3.60-3.51 (m,1H),2.49(t,J=9.0Hz,1H),2.17-2.04(m,7H),1.97(td,J=3.1,11.7Hz,1H), 1.82-1.75(m,1H),1.75-1.53(m,6H),1.45-1.02(m,11H),1.00-0.81(m,2H), 0.77(s,3H),0.66(dt,J=4.3,11.3Hz,1H),0.57(s,3H);1^3C NMR(100MHz, $CDCl_3$):δ(ppm)=209.6,75.3,72.0,63.9,56.7,54.3,44.9,44.3,39.1,37.0,35.8, 35.5,34.5,32.1,31.6,28.8,28.0,24.5,22.9,21.3,13.8,13.5,12.3。

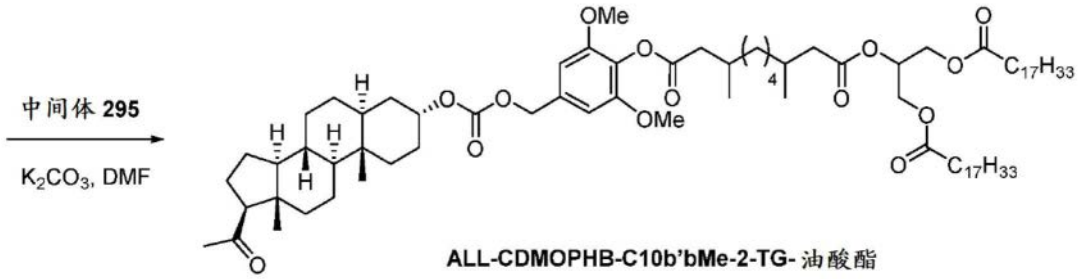
[1441] 在0℃下,将磺酰氯(85μL,0.85mmol)添加到1(230mg,0.61mmol)于 CH_2Cl_2(5.0mL)中的混合物中。将混合物在0℃下搅拌10min,并且然后在室温下搅拌30min。将反应物在N_2流下浓缩,溶解于甲苯(3×3mL)中并真空浓缩。将残余物用甲苯(2.0mL)稀释并添加到中间体176(586mg,0.73mmol) 和DBU(145μL,0.97mmol)于甲苯(3.0mL)中的预先搅拌的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌过夜。添加水和乙酸乙酯。分离各层。用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶上的正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,40g,Silicycle Siliasep 柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度;1:0至3:2)来纯化,得到呈无色油状物的I-19 (455mg,66%):UPLC3-MS:(XB BEH C4长酸性20至95):R_t=7.10min., 100%(ELS)。MS(ESIpos)m/z=1152.8,1153.8$(M+NH_4+H)^+$;1H NMR(400 MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=5.39-5.23(m,7H),4.28(dd,J=4.3,11.9Hz,2H),4.13 (dd,J=6.0,11.9Hz,2H),3.57-3.47(m,1H),2.50(t,J=8.9Hz,1H),2.37-2.25 (m,6H),2.20-1.79(m,18H),1.75-1.54(m,11H),1.51-1.03(m,61H),1.00- 0.85(m,17H),0.79(s,3H),0.66(dt,J=3.8,11.4Hz,1H),0.59(s,3H);1^3C NMR (100MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=209.7,173.4,172.82,172.80,172.3,172.2,130.1, 129.8,87.5,79.1,69.0,64.0,62.2,56.8,54.3,44.9,44.4,42.1,42.0,41.8,41.6, 39.2,37.0,35.7,35.6,35.2,34.14,34.06,33.9,32.1,32.03,32.01,31.6,30.7,30.51, 30.47,30.3,29.9,29.8,29.7,29.4,29.3,29.24,29.22,29.15,28.8,28.7,27.35, 27.3,25.0,24.5,22.9,22.8,21.3,19.9,19.75,

19.68,19.5,14.2,13.6,12.3。

[1442] ALL-CDMOPHB-C10b'bMe-2-TG-油酸酯I-53的合成



[1443]

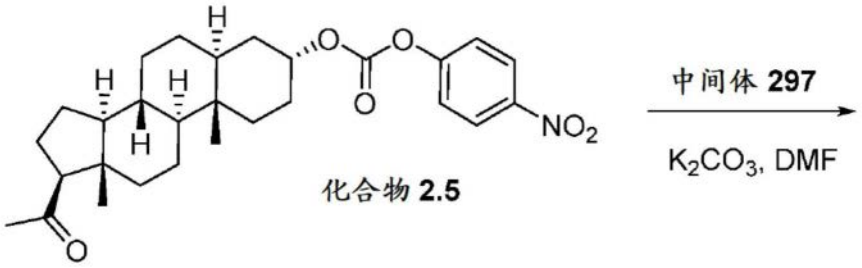


[1444] 将4-硝基苯基氯甲酸酯(237mg,1.18mmol)添加到吡啶(159μL,1.95 mmol)和别孕烷醇酮(250mg,0.78mmol)于CH_2Cl_2(7.0mL)中的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌2h,然后真空浓缩。将残余物通过正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,40g,Silicycle siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度:1:0至4:1)纯化,得到呈白色固体状的所需化合物(336mg,88%):UPLC4_AP- MS:(BEH C8长酸性2至95):R_t=3.26min.,100%(ELS)。MS(ESIpos)m/z= 506.3(M+Na+H)$^+$;1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=8.23(d,J=9.1Hz,2H),7.37(d,J=9.1Hz,2H),5.00(s,1H),2.49(t,J=8.8Hz,1H),2.17-2.02(m,4H), 1.98(d,J=13.2Hz,1H),1.90(d,J=14.8Hz,1H),1.78-1.48(m,9H),1.43-1.09 (m,9H),0.94(qd,J=5.7,24.6Hz,1H),0.87-0.73(m,4H),0.57(s,3H);^{1}3C NMR (100MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=209.6,155.7,151.9,145.2,125.2,121.9,76.6,63.8, 56.7,53.9,44.2,39.8,39.0,35.8,35.4,32.7,32.6,31.8,31.5,28.2,26.0,24.4,22.8, 20.8,13.5,11.3。

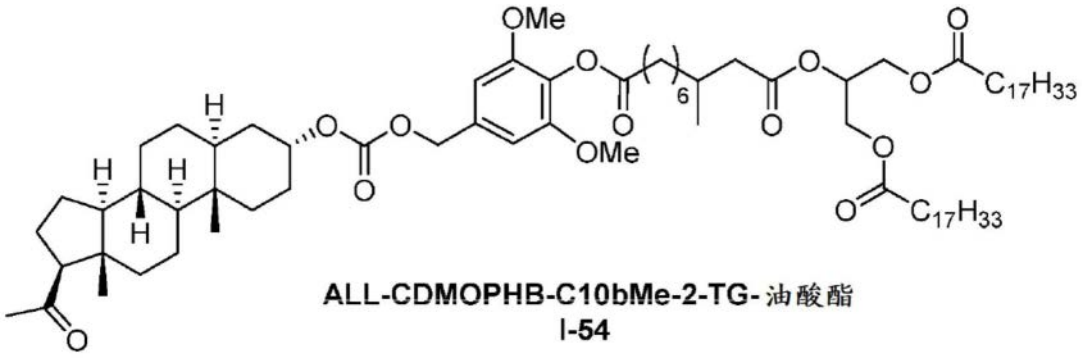
[1445] 在0℃下,将碳酸钾(K_2CO_3,172mg,1.24mmol)添加到1-(1,3-双(油酰氧基)丙-2-基)10-(4-(羟甲基)-2,6-二甲氧基苯基)3,8-二甲基癸二酸酯(中间体295,207mg,0.21mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中的混合物中。将混合物在0℃下搅拌30min。添加(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-乙酰基- 10,13-二甲基十六氢-1H-环戊[a]菲-3-基(4-硝基苯基)碳酸酯(100mg,0.21 mmol),并将混合物温热至70℃并搅拌20h。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。添加水和乙酸乙酯。分离各层。用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶上的正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,25g,Silicycle Siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度:1:0至3:2)纯化两次,得到呈无色胶状物的所需化合物(159mg, 57%):UPLC3-MS:(XB BEH C4长酸性20至95):R_t=7.06min.,95%(UV), 100%(ELS)。MS(ESIpos)m/z=1360.9,1361.8(M+NH_4+H)$^+$;1H NMR(400 MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=6.63(s,2H),5.37-5.22(m,5H),5.07(s,2H),4.89(s, 1H),4.27(dd,J=4.1,11.9Hz,2H),4.12(dd,J=6.0,11.9Hz,2H),3.79(s,6H), 2.57(dd,J=5.9,14.6Hz,1H),2.49(t,J=8.9Hz,1H),2.40-2.26(m,6H),2.17- 1.87(m,16H),1.84(d,J=13.8Hz,1H),1.72-1.06(m,74H),1.03(d,J=6.6Hz, 3H),0.98-0.89(m,4H),0.89-0.76(m,12H),0.57(s,3H);^{1}3C NMR(100MHz, $CDCl_3$):δ(ppm)=209.6,173.3,172.3,

170.8,154.7,152.3,133.8,130.0,129.8, 128.8,105.2,74.8,69.4,68.9,63.8,62.2, 56.8,56.2,53.9,44.3,41.72,41.70,41.5, 41.4,39.7,39.1,36.77,36.75,36.7,35.8, 35.5,34.1,32.8,32.7,32.0,31.9,31.8, 31.6,30.7,30.4,29.82,29.76,29.72,29.68, 29.6,29.42,29.37,29.3,29.22,29.16, 29.14,29.08,28.2,27.3,27.22,27.18,27.16, 26.1,24.9,24.4,22.8,22.7,20.8, 19.60,19.57,19.55,19.5,14.2,13.5,11.4。

[1446] ALL-CDMOPHB-C10bMe-2-TG-油酸酯I-54的合成



[1447]

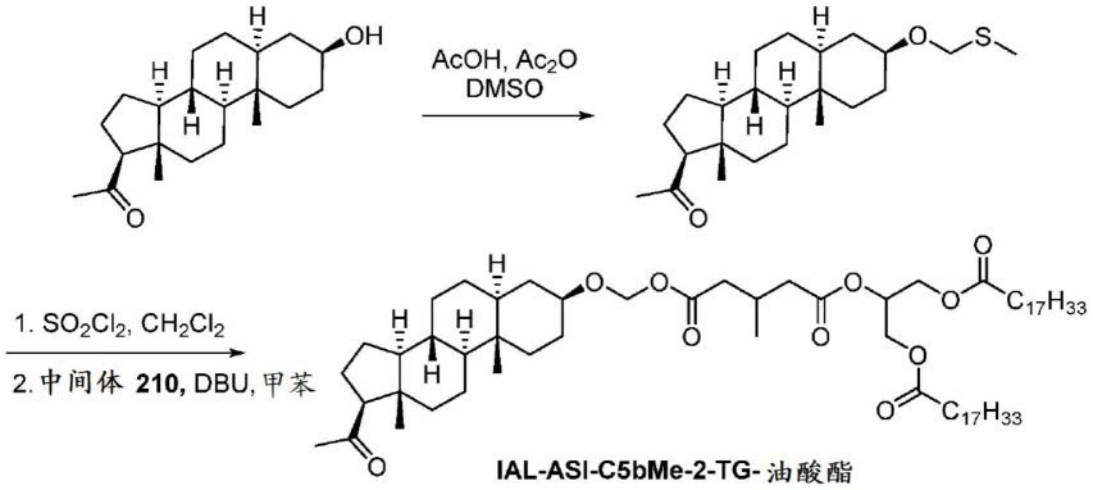


[1448] 在0℃下,将碳酸钾(K_2CO_3,172mg,1.24mmol)添加到1-(1,3-双(油酰氧基)丙-2-基)10-(4-(羟甲基)-2,6-二甲氧基苯基)3-甲基癸二酸酯(中间体297, 204mg,0.21mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中的混合物中。将混合物在0℃下搅拌30min。添加(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-乙酰基-10,13- 二甲基十六氢-1H-环戊[a]菲-3-基(4-硝基苯基)碳酸酯(100mg,0.21mmol),并将混合物温热至70℃并搅拌20h。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。添加水和乙酸乙酯。分离各层。用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶上的正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,25g,Silicycle Siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度:1:0至3:2)纯化两次,得到呈无色胶状物的ALL-CDMOPHB-C10bMe-2- TG-油酸酯I-54(166mg,60%):UPLC3-MS:(XB BEH C4长酸性20至95): R_t=7.03min.,98%(UV),100%(ELS)。MS(ESIpos) m/z=1346.9,1347.8 $(M+NH_4+H)^+$;1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=6.63(s,2H),5.37-5.22(m, 5H),5.07(s,2H),4.90(s,1H),4.27(dd,J=4.2,11.8Hz,2H),4.12(dd,J=6.0,11.9 Hz,2H),3.80(s,6H),2.58(t,J=7.4Hz,2H),2.49(t,J=8.9Hz,1H),2.35-2.26 (m,5H),2.18-2.06(m,5H),2.03-1.87(m,10H),1.83(d,J=14.0Hz,1H),1.79 -1.05(m,76H),0.92(d,J=6.6Hz,4H),0.86(t,J=6.8Hz,6H),0.83-0.76(m, 4H),0.58(s,3H);1^3C NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=209.6,173.3,172.3, 171.4,154.7,152.3,133.7,130.1, 129.8,128.9,105.3,74.8,69.4,68.9,63.9,62.2, 56.8,56.2,53.9,44.3,41.7,39.7, 39.1,36.7,35.8,35.5,34.1,33.9,32.9,32.7,32.0, 31.8,31.6,30.4,29.83,29.76, 29.72,29.68,29.6,29.54,29.50,29.43,29.38,29.3, 29.23,29.17,29.15,29.1,28.2,

27.3,27.2,26.9,26.1,25.1,24.9,24.4,22.83,22.75, 20.8,19.6,14.2,13.5,11.4。

[1449] IAL-ASI-C5bMe-2-TG-油酸酯I-21的合成

[1450]



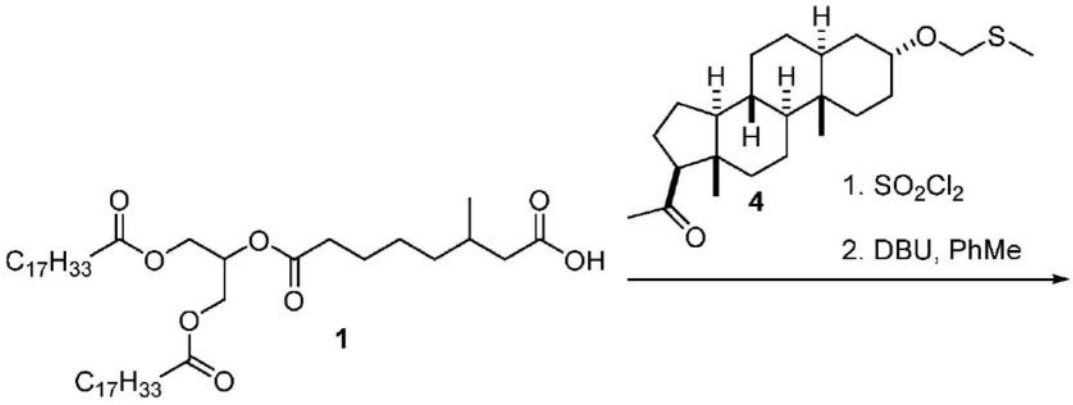
IAL-ASI-C5bMe-2-TG-油酸酯

[1451] 将异别孕烷醇酮(110mg,0.35mmol)、乙酸酐(0.33mL,3.45mmol)和乙酸(0.11mL,1.90mmol)于DMSO(0.49mL)中的混合物在40℃下搅拌3小时,并且然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物用$NaHCO_3$饱和水溶液淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶上的正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,25g,Siliasep 柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度:1:0至1:1)纯化,得到呈白色固体状的所需硫醚(128mg,49%):1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=4.64(s,2H),3.62- 3.52(m,1H),2.50(t,J=9.0Hz,1H),2.18-2.12(m,4H),2.09(s,3H),2.01-1.95 (m,1H),1.86-1.77(m,1H),1.76-1.54(m,6H),1.46-1.03(m,11H),1.02-0.86 (m,2H),0.79(s,3H),0.67(dt,J=4.2,11.3Hz,1H),0.58(s,3H);^{13}C NMR(100 MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=209.7,75.3,72.0,64.0,56.8,54.4,44.9,44.4,39.2,37.1, 35.9,35.6,34.6,32.1,31.6,28.8,28.1,24.5,22.9,21.3,13.9,13.6,12.4。

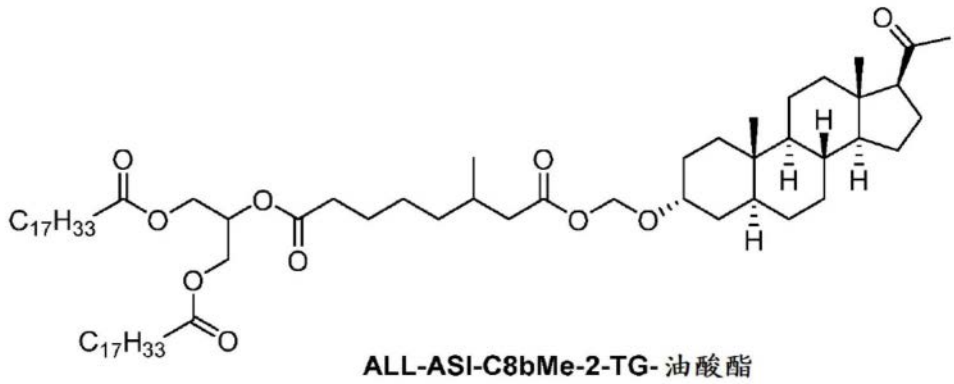
[1452] 在0℃下,将磺酰氯(47μL,0.47mmol)添加到1- ((3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-10,13-二甲基-3-((甲硫基)甲氧基)十六氢-1H- 环戊[a]菲-17-基)乙-1-酮(128mg,0.34mmol)于CH_2Cl_2(2.0mL)中的混合物中。将混合物在氮气气氛下在室温下搅拌40min。将反应物真空浓缩,溶解在甲苯(3×3mL)中并真空浓缩。将残余物用甲苯(1.0mL)稀释并添加到中间体210(304mg,0.41mmol)和DBU(81μL,0.54mmol)于甲苯(1.5mL)中的预先搅拌的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌过夜。添加水和乙酸乙酯。分离各层。用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶上的正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,12g,Silicycle Siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度:1:0至1:1)来纯化。将含有所需产物的级分真空浓缩。将残余物通过硅胶上的正相快速柱色谱法(Biotage Isolera,25g,Silicycle Siliasep柱)使用正庚烷和EtOAc(梯度:1:0至7:3)进一步纯化三次,得到呈无色油状物的IAL-ASI-C5bMe-2-TG- 油酸酯I-21(65mg,16%):UPLC3-MS:(XB BEH C4长酸性20至95):R_t= 7.50min.,99.9%(ELS)。MS(ESIpos)m/z=1096.9,1097.8$(M+NH_4+H)^+$;1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=5.39-5.22(m,7H),4.29(ddd,J=2.5,4.2, 11.9Hz,2H),4.15-4.07(m,3H),3.56-3.46(m,1H),2.53-2.37(m,4H),2.32- 2.20(m,6H),2.18-2.09(m,4H),2.05-1.93(m,10H),1.83(d,J=12.7Hz,1H), 1.76-

1.53(m,11H),1.50-0.82(m,66H),0.78(s,3H),0.66(dt,J=3.7,11.3Hz, 1H),0.58(s, 3H);1^3C NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ(ppm)=209.7,173.3,171.9, 171.4,171.2,130.1,129.8, 87.6,79.2,69.2,63.9,62.2,60.5,56.8,54.3,44.9,44.3, 40.9,40.7,39.2,37.0,35.7, 35.6,35.1,34.1,32.1,32.0,31.6,29.9,29.82,29.77, 29.7,29.6,29.5,29.4,29.3, 29.23,29.20,28.7,28.6,27.33,27.28,24.9,24.5,22.9, 22.8,21.3,21.1,19.7,14.3, 14.2,13.6,12.3。

[1453] ALL-ASI-C8b'Me-2-TG-油酸酯I-48的合成



[1454]



ALL-ASI-C8bMe-2-TG-油酸酯

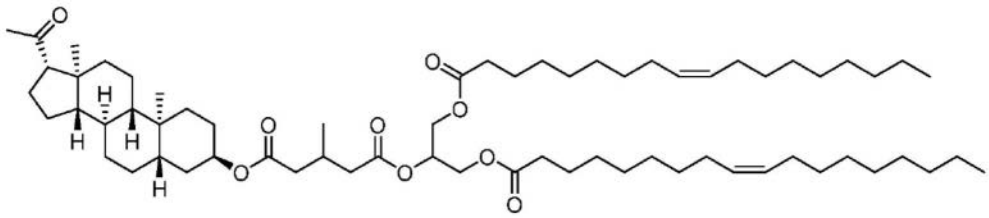
[1455] 使用上文为I-9提供的程序,用化合物1代替中间体210来合成ALL- ASI-C8b'Me-2-TG-油酸酯I-48。通过快速色谱法,使用3%-4%EtOAc/己烷作为洗脱剂纯化,得到呈粘性液体状的ALL-ASI-C8b'Me-2-TG-油酸酯I-48 (90mg):^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.34-5.39 (m,4H),5.33(s,2H),5.26- 5.28(m,1H),4.29-4.33(dd,2H),4.14-4.18(m,2H),3.87(s, 1H),2.52-5.57(t, 1H),2.31-2.36(m,6H),2.11-2.20(m,4H),2.00-2.03(m,8H),1.59-1.79(m, 10H),1.41-1.52(m,4H),1.28-1.32(m,54H),1.15-1.22(m,6H),0.97-0.99(d, 3H),0.88-0.91(t,6H),0.79(s,3H),0.61(s,3H);^{13}C NMR(101MHz,氯仿-d)δ 209.75(1C), 173.26(2C),172.63(1C),130.03(2C),129.71(2C),87.55(1C), 74.55(1C),68.97(1C), 63.83(1C),62.06(2C),56.76(1C),54.04(1C),44.27(1C), 41.92(1C),41.90(1C),39.35 (1C),39.09(1C),36.28(1C),35.86(1C),35.47(1C), 34.03(2C),33.44(1C),32.53(1C), 31.91(1C),31.55(1C),30.05(1C),29.12- 29.77(24C),28.41(1C),27.23(1C),27.19 (1C),26.39(1C),24.85(2C),24.38 (1C),22.77(1C),22.69(2C),20.79(1C),19.61(1C), 14.12(1C),13.46(1C),11.42 (1C);ELSD:6.52min,98.17%纯度;MASS(ESI,$_+$ve)m/z: 1139.22(MH^+18)

[1456] ALL-C5bMe-2-TG-油酸酯I-55的合成



1

[1457]

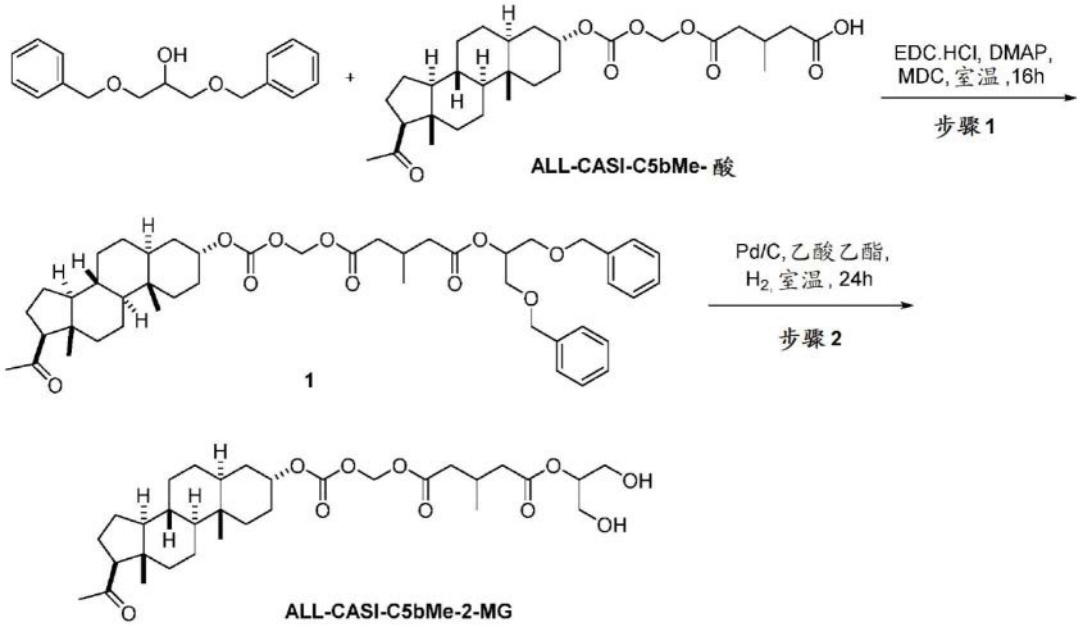


ALL- C5bMe-2-TG-油酸酯

[1458] 将4-(二甲氨基)吡啶(DMAP,0.076g,0.627mmol)、N-(3-二甲氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl,0.240g,1.25mmol)和2(0.540g, 0.627mmol)添加到别孕烷醇酮(0.200g,0.627mmol)于DCM(5.0mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌16小时。将反应物用DCM(10mL)稀释,添加硅胶并将混合物减压浓缩。通过快速柱色谱法(2%至5%乙酸乙酯/己烷) 纯化,得到呈无色油状物的ALL-C5bMe-2-TG-油酸酯I-55(0.090g,14%):^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.33-5.30(m,5H),5.08(m,1H),4.35(m,2H),4.19 (m,2H),2.59-2.29(m,3H),2.15(s,6H),2.06-2.00(m,8H),1.73-1.57(m,18H), 1.50-1.20(m,52H),1.22(d,J=6.8Hz,4H),1.00-0.83(m,8H),0.64(s,3H);^{13}C NMR(101MHz,氯仿-d)δ209.66(1C),173.24(2C),171.63(1C),171.44(1C), 130.02(1C),129.70(1C),91.26(1C),70.06(1C),69.06(1C),63.84(1C),62.07 (1C),56.73(2C),54.08(1C),44.24(1C),41.21(1C),40.74(1C),40.12(1C),39.05 (1C),35.82(1C),35.44(1C),33.99(1C),32.96(1C),32.90(1C),31.90(1C),31.52 (1C),29.76-29.11(25C),28.27(1C),27.54(1C),27.22(1C),27.18(1C),26.14 (1C),24.83(1C),24.37(1C),22.78(1C),22.69(1C),20.80(1C),19.57(1C),14.12 (1C),13.45(1C),11.33(1C);ELSD:6.45min,98.37%纯度;MASS(ESI,$_{+}$ve) m/z:1066.27(M+18)。

[1459] ALL-CASI-C5bMe-2-MG I-58的合成:

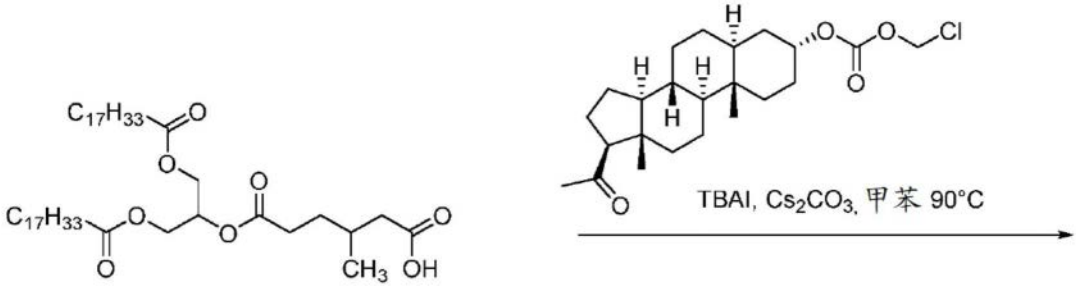
[1460]



[1461] 在室温下,向ALL-CASI-C5bMe-酸(200.0mg,0.384mmol)和1,3-双(苄氧基)丙-2-醇(104mg,0.384mmol)于DCM(10ml)中的溶液中添加DMAP(46 mg,0.384mmol)。在15分钟后,将EDC.HCl(73mg,0.384mmol)添加到反应混合物中。然后将反应物在室温下搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物用DCM(50ml)稀释并用水(50ml)和盐水(50ml)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩,得到粗残余物。通过柱色谱法使用7%至9%乙酸乙酯/ 己烷作为洗脱剂进行纯化,得到呈粘性淡黄色液体状的纯1(90mg):^{1}H NMR (400MHz,氯仿-d)δ7.28-7.40(m,10H),5.76(s,2H),5.25-5.28(t,J=4.8Hz,1H), 4.95(m,1H),4.54-4.55(d,J=5.6Hz,4H),3.64-3.66(d,J=5.2Hz,4H),2.44- 2.57(m,4H),2.27-2.35(m,3H),2.15(m,1H),2.13(s,3H),2.01-2.04(m,2H),1.86- 1.90(m,2H),1.69-1.71(m,4H),1.55(m,8H),1.38-1.44(m,4H),1.14-1.43(m,3H), 1.03-1.05(d,J=6.0Hz,2H),0.80(s,2H),0.61(s,2H)。

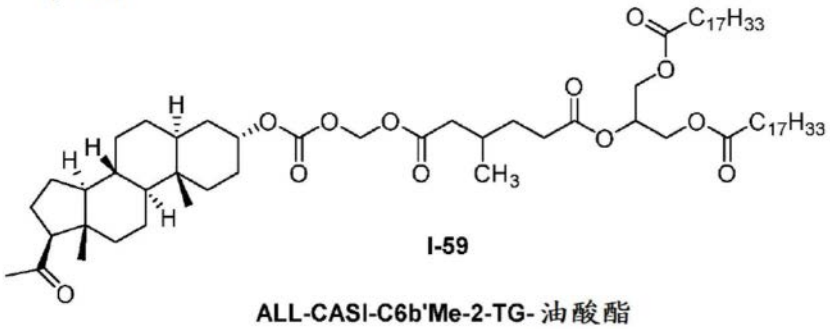
[1462] 向1(90mg,0.116mmol)于乙酸乙酯(25ml)中的溶液中添加钯/碳(0.09g),并将所得悬浮液再次抽真空并用N2冲洗三次。然后在20kg/cm^2 H2压力下 (在高压釜中)将反应混合物在室温下搅拌24小时,反应完成后,将反应混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯(50ml)洗涤。减压浓缩滤液,得到粗ALL- CASI-C5bMe-2-MG I-58(0.065g)。通过真空蒸馏来纯化该粗混合物:^{1}H NMR (400MHz,氯仿-d)δ5.80(s,2H),4.98-4.99(m,2H),3.87-3.89(m,4H),2.40-2.59 (m,6H),2.023-2.20(m,6H),1.87(m,2H),1.53-1.75(m,6H),1.40-1.43(m,2H), 1.17-1.35(m,8H),1.10-1.12(d,3H),0.83(m,4H),0.64(s,3H);ELSD纯度:99.76% (5.22min);MASS(ESI,$_+$ve)m/z:612.32(MH^+18)。

[1463] ALL-CASI-C6b'Me-2-TG-油酸酯I-59的合成



中间体 301

[1464]



I-59

ALL-CASI-C6b'Me-2-TG-油酸酯

[1465] 使用上文为I-29提供的程序,用中间体301代替C8-酸-TG-油酸酯来合成ALL-CASI-C6b'Me-2-TG-油酸酯I-59。通过快速柱色谱法用2%-8%乙酸乙酯/己烷作为流动相纯化,产生呈粘性油状物的纯ALL-CASI-C6b'Me-2- TG-油酸酯(0.100g,36%):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.78(s,2H),5.36-5.32 (m,4H),5.28-5.27(m,1H),4.97(m,1H),4.33(dd,J=4.4,4.0Hz,2H),4.18(dd, J=6.0,6.0Hz,2H),2.55(t,J=7.6Hz,1H),2.39-2.31(m,8H),2.25(m,2H),2.13 (s,3H),2.02-2.01(bs,8H),1.85(m,2H),1.80-1.42(m,10H),1.40-1.75(m,54H), 1.00(d,J=6.4Hz,3H),0.91(t,J=5.6Hz,7H),0.81(s,3H),0.62(s,3H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ209.64(1C),173.2(2C),172.4(1C),171.1(1C),153.4 (1C),130.02(2C),129.70(2C),81.69(1C),75.55(1C),69.21(1C),63.80(1C), 62.02(2C),56.73(1C),53.86(1C),44.22(1C),40.91(1C),39.64(1C),39.06(1C), 35.74(1C),35.43(1C),34.01(2C),32.68(1C),32.58(1C),31.90(2C),31.73(2C), 31.51(1C),31.27(2C),29.7(5C),29.53(4C),29.31(4C),29.11(2C),28.15(2C), 27.20(2C),25.96(1C),24.84(2C),24.36(1C),22.80(2C),19.5(1C),22.67(2C), 20.78(1C),19.15(1C),14.10(2C),13.45(1C),11.30(1C);MASS(ESI,+ve)m/z: 1154.53(MH+18);ELSD:6.30min,99.35%纯度。

[1466] 实施例3:大鼠中的淋巴转运测定

[1467] 为了评估公开的脂质前药在大鼠中的淋巴转运,将本研究中使用的大鼠的肠系膜淋巴管进行插管以允许连续收集肠系膜淋巴。然后将含有目的化合物的脂质制剂施用给动物。收集淋巴并随后定量淋巴中的药物浓度。

[1468] 本发明的化合物或对照化合物的基于脂质的制剂以类似于先前的方法制备(Trevaskis,N.L.等人,Pharmaceutical Research,2005,22(11),1863-1870, WO 2016/023082,和WO 2017/041139,其特此以引用的方式并入)。简而言之,将约2mg化合物、40mg油酸和25mg Tween 80在玻璃小瓶中混合,直至平衡(如果需要,可短时间温和加热,即低于50℃)。随后将由5.6mL磷酸盐缓冲盐水(PBS,pH 7.4)组成的水相添加到脂质相中,并且通过用配备有3.2- mm微探针尖端的超声波处理器在室温下以240μm的最大振幅的30%和20

kHz的频率运行2min来超声处理对该制剂乳化。该制剂可按比例放大，用于3-4只动物给药。水相可以用50mM磺丁基醚7β-环糊精(SBE7β-CD)改性。

[1469] 选择雄性斯普拉格-道利(Sprague-Dawley)(SD)大鼠进行淋巴转运研究。大鼠(240-320g)保持标准饮食，并在实验前禁食过夜，自由饮水。将麻醉的大鼠置于37℃的加热垫上，并将套管插入十二指肠(用于制剂施用和再水化)、肠系膜淋巴管(用于淋巴收集)和颈动脉(在进行血液收集的情况下)。手术后，通过十二指肠内以2.8mL/h输注生理盐水，使大鼠再水合0.5h。将脂质制剂以2.8mL/h输注到十二指肠中持续2h，之后，在剩余的实验中以2.8mL/h 输注生理盐水。将淋巴连续收集长达8h到装有10μL 1,000IU/mL肝素的预先称重的Eppendorf管中。每小时更换收集管并通过重量分析测量淋巴流量。在测定之前，将每小时淋巴样本的等分试样储存在-20℃下。

[1470] 淋巴中的药物浓度表示为总药物浓度，其包括游离药物和与不同甘油酯结合的药物。为了测定总药物，在测量淋巴中的活性剂水平之前，用脂肪酶或其他适当的条件处理淋巴样本以释放游离活性剂。用脂肪酶或其他水解条件处理从任何相应的再酯化甘油酯中释放游离活性剂。猪胰脂肪酶适用于此目的。另选地，可以使用0.5M NaOH水解。淋巴中的药物浓度也表示为完整的前药，其中淋巴样本通过LC-MS直接测定施用的前药而无需任何预先水解。

[1471] 每小时收集期间化合物向淋巴中的转运将通过由收集的淋巴体积和淋巴中测量的浓度的乘积来计算。

[1472] 表A显示了从收集的淋巴中回收的给药化合物的百分比。淋巴转运被指定为“A”的化合物显示≥50％和<75％的转运到淋巴中；淋巴转运被指定为“B”的化合物显示≥25％和<50％的转运到淋巴中；淋巴转运被指定为“C”的化合物显示≥10％和<25％的转运到淋巴中；淋巴转运被指定为“D”的化合物显示≥1％且<10％的转运到淋巴中；淋巴转运被指定为“E”的化合物显示<1％转运到淋巴中。

[1473] 表A:所选化合物在大鼠中的淋巴转运测定结果

[1474]

化合物ID	化合物	大鼠-累积淋巴转运：6或8小时内平均总淋巴转运(%)	N
	别孕烷醇酮	0.1%	2
I-1	ALL-CMSI-C10b'bMe-2-TG-油酸酯	B	3
I-4	ALL-CMSI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯	B	3
I-5	ALL-FSI5-C12a'aMe-2-TG	D	3
I-6	ALL-CMSI-C12a'aMe-2-TG	D	3
I-7	ALL-C10-2-TG	A	3
I-8	ALL-CMSI-C5bMe-2-TG	B	3

[1475] 表A(续)

[1476]

化合物 ID	化合物	大鼠-6 或 8 小时内平均完整的前药淋巴转运(%)	N
I-1	ALL-CMSI-C10b'bMe-2-TG-油酸酯	B	3
I-3	ALL-ASI-C12a'bMe-2-TG-油酸酯	C	3
I-4	ALL-CMSI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯	B	3
I-9	ALL-ASI-C5bMe-2-TG-油酸酯	A	3
I-12	ALL-TML-C8bMe-2-TG 油酸酯	D	3
I-13	ALL-ASI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯	B	3
I-14	ALL-TML-C8b'bMe-2-TG 油酸酯	D	3
I-16	ALL-CDMPHB-C8b'bMe-2-TG-油酸酯	D	3
I-29	ALL-CASI-C8-2-TG-油酸酯	C	3
I-30	ALL-CASI-C8b'bMe-2-TG-油酸酯	B	2
I-32	ALL-ASI-C10b'bMe-2-TG-油酸酯	B	3
I-35	ALL-CMSI-C12b'bMe-2-TG-油酸酯	D	3
I-39	ALL-CASI-C5bMe-2-TG-油酸酯	B	3
I-40	ALL-ASI-C6-2-TG-油酸酯	B	4
I-41	ALL-ASI-C8-2-TG-油酸酯	B	3
I-42	ALL-ASI-C8bMe-2-TG-油酸酯	C	2
I-43	ALL-CMSI-C6-2-TG-油酸酯	B	3
I-44	ALL-CMSI-C8-2-TG-油酸酯	B	3
I-45	ALL-CMSI-C8bMe-2-TG-油酸酯	B	3
I-48	ALL-ASI-C8b'Me-2-TG-油酸酯	B	3
I-49	ALL-CASI-C8b'Me-2-TG-油酸酯	B	3
I-50	ALL-CASI-C5-2-TG-油酸酯	C	3
I-51	ALL-CASI-C6-2-TG-油酸酯	B	3
I-52	ALL-CASI-C8bMe-2-TG-油酸酯	C	2
I-53	ALL-CDMOPHB-C10b'bMe-2-TG-油酸酯	D	3
I-54	ALL-CDMOPHB-C10bMe-2-TG-油酸酯	B	2

[1477] 实施例4:大鼠、狗和非人灵长类动物的药代动力学(PK)研究

[1478] 大鼠药代动力学研究

[1479] 为了评估测试化合物的口服生物利用度,使用以下程序进行药代动力学研究。

[1480] 对于大鼠:在药物施用前一天,将雄性普拉格-道利大鼠(240-320g)麻醉,并对颈动脉插管。然后使大鼠恢复意识并在实验开始前禁食过夜,自由饮水。第二天早上,通过管饲法或通过颈静脉插管施用含有母体化合物或前药的制剂,并在-5min(给药前)、给药后

0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、8和24小时从颈动脉插管收集血样。K_2 EDTA或肝素用作抗凝血剂。在血样采集期间，大鼠可以自由饮水，但在药物施用后再保持禁食8h。在这些别孕烷醇酮(ALLO)相关研究中，将血液样本以3500×g离心5min，以分离血浆。在通过HPLC-MS-MS测定之前，将血浆样本储存在-20℃下。测定血浆样本的游离药物(即非甘油酯相关药物)，并且在测定前不水解。向制剂中添加少量 EDTA或肝素以维持插管的通畅性。

[1481] 在某些情况下，用于每只大鼠的前药制剂含有分散在40mg油酸、25mg Tween 80和2ml PBS中的2mg ALLO前药。将剂量以2mg/kg当量剂量的 ALLO(即别孕烷醇酮)作归一化。该制剂在本文中被称为“发现制剂”。

[1482] 在一些情况下，使用以下制剂(“SEDDS-CremEL”)：将前药以100mg/g 的浓度溶解在大豆油、cremophor EL和maisine-CC的1:1:1混合物中。在给药之前，将制剂分散在水(10x)中至最终前药浓度为10mg/mL，并通过管饲法以mL/kg给药。下面使用化合物I-2作为实例提供样品制备程序：

[1483] 1.提供在约30mL小瓶中预先称重的测试物品(在化合物I-2的情况下为约262mg)。

[1484] 2.预混合SEDDS制剂(1:1:1大豆油、maisine CC、kolliphor EL(各1.5 g))，在37℃下混合并平衡30min，定期温和混合。

[1485] 3.将SEDDS制剂添加到所提供小瓶中的测试物品(重量比为9:1)(100 mg/g，对于262.5mg前药添加重量为2.36g的SEDDS)中，按重量转移，在 37℃下平衡30分钟，并且然后在室温下轻轻搅拌过夜(直立)。不要涡旋。

[1486] 4.在即将给药之前，将制剂以1:9的SEDDS(g):水(mL)比率(对于262.5 mg前药+2.36g SEDDS，添加23.6g水)预分散在水中(将水添加到所提供的小瓶中并快速混合以形成均匀乳液)，并按体积/重量给药。

[1487] 另选地，在其他情况下，使用以下制剂(“SEDDS-Peceol”)：将前药以50 mg/g或150mg/g的浓度溶解于芝麻油(25％)、cremophor RH40(48％)和peceol (27％)的混合物(w/w)中。在给药之前，将制剂分散在水(5x)中至最终前药浓度为10mg/mL和30mg/mL，并通过管饲法以mL/kg给药。

[1488] 表B显示了示例性化合物的平均血浆AUC、Tmax和Cmax值。使用较小体积的水来分散混合物，将化合物配制成类似于实施例3中所述的基于脂质的制剂。

[1489] 表B:示例性化合物的大鼠药代动力学结果

[1490]

化合物编号	制剂	平均血浆AUC，0-24 h (nmol·h/L) (SD)	Tmax (h) (SD)	Cmax (nmol/L) (SD)
I-1	发现制剂	592 (98)	1.5 (-)	387 (79)
I-5	发现制剂	83.9 (53.1)	1.8 (0.6)	62.8 (41.8)
I-6	发现制剂	320.9 (34.2)	1 (-)	239.2 (1.2)
I-7	发现制剂	504.8 (64.5)	1.38 (0.2)	393.8 (131)
I-8	发现制剂	368.1 (25.7)	2.3 (1.4)	241.2 (43.9)
I-9	发现制剂	192.1 (53.3)	1.3 (0.3)	126 (48)
I-10	发现制剂	117.3 (19.8)	1.5 (0.5)	68.9 (11.8)
I-12	发现制剂	249 (21)	1.5 (-)	178 (41)
I-14	发现制剂	132 (58)	1.5 (-)	96 (46)
I-16	发现制剂	29 (6)	1.7 (0.3)	14 (5)
I-29	发现制剂	107.9 (47.7)	1.7 (0.3)	61 (26.7)
I-30	发现制剂	293 (81.7)	1.67 (0.3)	202.7 (50.9)
I-35	发现制剂	163.4 (49.3)	1.17 (0.3)	120.6 (19)
I-36	SEDDS-CremEL	312 (57)	1.2 (0.3)	242 (62)
I-37	SEDDS-CremEL	191 (36)	0.8 (0.3)	138 (49)
I-38	SEDDS-CremEL	450 (64)	1 (-)	335 (60)
I-39	发现制剂	509 (201)	1.3 (0.6)	314 (133)
I-40	发现制剂	265 (97)	1.7 (0.3)	165 (73)
I-41	发现制剂	211 (72)	1.7 (0.6)	129 (26)
I-42	发现制剂	470 (75)	1.5 (-)	334 (183)
I-43	发现制剂	307 (62)	1.5 (-)	208 (27)
I-44	发现制剂	220 (28)	1.5 (-)	150 (32)
I-45	发现制剂	347.3 (67.6)	1.5 (-)	282 (38)
I-49	发现制剂	513 (41)	1.7 (0.3)	370.5 (37.3)

[1491]

I-50	发现制剂	270 (130)	1.5 (-)	
I-51	发现制剂	357.5 (48.9)	1.7 (0.3)	193.3 (5.3)
I-52	发现制剂	268.2 (61.1)	1.7 (0.3)	150.1 (24.7)
I-53	发现制剂	409.7 (82.6)	1.5 (-)	208.9 (19.5)
I-54	发现制剂	352.4 (94.8)	1.5 (-)	187.5 (12.7)

[1492] 下表C显示了化合物I-2在大鼠中的PK结果。

[1493] 表C:化合物I-2的药代动力学结果

[1494]

剂量 mg/kg	制剂	N	C_{max} μM	T_{max} h	$T_{1/2}$ h	AUCinf_ob μM*h	AUC_D_Inf μM*kg*h/mg
10	SEDDS-CremEL	5	1.15	0.8	1.4	1.75±0.16	0.175
30	SEDDS-CremEL	5	2.76	1.0	1.3	5.43±1.1	0.181
100	SEDDS-CremEL	5	6.51	1.6	0.9	21.7±2.8	0.217

[1495] 下表D显示了化合物I-2在大鼠中的PK结果。

[1496] 表D:化合物I-2在大鼠中的药代动力学结果

[1497]

剂量 mg/kg	制剂	N	C_{max} nM	T_{max} h	$T_{1/2}$ h	AUCINF_obs nM*h	AUCINF_D_obs nM*kg*h/mg
100	SEDDS-CremEL	5	4127	1.3	2.2	16159	161.6
100	SEDDS-Peceol	5	3905	2	2.3	16281	162.8
300	SEDDS-Peceol	5	7250	2.8	2.3	40793	136.0

[1498] 根据测试设施标准操作程序,通过颈静脉插管(JVC)采集血样。如果无法从主要采集部位采集样本,则根据测试设施的标准操作程序,使用替代的经批准的采集部位。记录了所有采血部位。

[1499] 如上所述,将血样收集到含有适当抗凝剂的试管中。样品管预装有5μL 脂肪酶抑制剂(奥利司他,在DMSO中为2mg/mL)和10μL completeTM蛋白酶抑制剂溶液(参见制备方案),并在湿冰上冷藏。

[1500] 将试管储存在湿冰上,直到在收集30min内通过离心(在5℃下3500rpm 持续10min)处理成血浆。将样本分成两等份(2x 50μL),并转移到单独的贴有独特标签的基质试管中,并储存在标称-70℃下直至转移,如下所列。

[1501] 结果显示在下表E1和E2中。

[1502] 表E1.大鼠体内的游离别孕烷醇酮

[1503]

化合物 ID	剂量 (umoL/kg)	Tmax (h)	Cmax (uM)	AUCinf (nmol·h/L)
I-2	8.8	1.5	0.45	1.19
I-39	8.8	1.5	0.53	1.34
I-36	8.8	1.5	0.54	1.12
I-47	8.8	1.5	0.52	1.15

[1504] 表E2:大鼠体内的总别孕烷醇酮

[1505]

化合物ID	剂量 (umoL/kg)	Tmax (h)	Cmax (uM)	AUCinf (nmol·h/L)
I-2	8.8			
I-39	8.8	1.07	3.4	2.50
I-36	8.8	1.76	0.8	3.86
I-47	8.8	1.49	0.9	3.03

[1506] 狗药代动力学研究

[1507] 对于狗研究，在研究开始之前，雄性比格犬(体重在9.1-11.7kg之间) 被关在大型动物研究设施中。在药物施用前，将狗禁食12h至30min。在给药前30分钟，每只动物接受约20g高脂肪食物(Teklad，TD.07096)，然后给每只动物提供100g牛肉味罐头食品。在给药前立即取出食物。在4小时样本收集后，返还食物(任何剩余的罐头食品和200g常规饮食)。在整个研究过程中，所有狗都可以随意饮水。

[1508] 对于口服施用，将测试化合物制备成以下制剂(“SEDDS-Peceol”)：将前药以10、30或300mg/g的浓度溶解于芝麻油(25％)、cremophor RH40(48％) 和peceol(27％)的混合物(w/w)中。在给药之前，将制剂分散在水(5x)中至最终前药浓度为2、6、20或30mg/mL，并通过管饲法以mL/kg给药。

[1509] 如果口服胶囊组包括在如此处所述的研究中，则可以通过将胶囊放置在尽可能远离咽部的位置，闭上嘴并摩擦喉咙以刺激吞咽，将溶解在制剂中的化合物施用于喂养的狗。随后可以通过注射器口服施用10mL水。

[1510] 如果此处所述的研究中包括IV组，则可以通过外周静脉中放置的经皮导管以静脉推注(含有浓度为1.5mg/mL的ALLO的制剂)的方式施用母体 ALLO(0.5mg/kg剂量)，然后用2mL生理盐水冲洗。

[1511] 在施用前5min通过头静脉的静脉穿刺采取血样(每个大约1.5mL)，直至给药后48小时。在血样采集期间，动物可以自由饮水，但在药物施用后再保持禁食4小时。

[1512] 通过离心分离血浆，并且将每个血浆样本的等分试样转移到eppendorf 试管中，并在LC-MS分析前储存在-80℃下。

[1513] 下表E显示了化合物I-2的PK结果。

[1514] 表F：化合物I-2在狗中的药代动力学结果

[1515]

剂量 mg/kg	制剂	N	C_{max} nM	T_{max} h	$T_{1/2}$ h	AUCINF_obs nM*h	AUCINF_D_obs nM*kg*h/mg
10	SEDDS-Peceol	5	86± 9	1.9± 0.2	6.2± 1.9	477± 60	47.7 ± 6.0
30	SEDDS-Peceol	5	319±51	2±0	3.9±0.4	1591±327	53 ± 10.9
100	SEDDS-Peceol	5	919± 99	1.9± 0.2	4.6± 0.8	6143± 481	61 ± 4.8

[1516] 非人灵长类动物药代动力学研究

[1517] 对于非人灵长类动物研究，雄性食蟹猴将在研究开始前被关在大型动物研究设施

中。在药物施用前，猴子将禁食过夜，最长30min。药物施用前三十分钟，每只猴子将通过管饲法接受30mL Ensure Milkshake，并允许其获得正常定量的灵长类动物食物。灵长类动物食物将在药物施用时被取出，然后在药物施用后4小时放回。在整个研究过程中，所有猴子均可随意饮用水。

[1518] 将在上述SEDDS-CremEL或SEDDS-Peceol制剂中制备测试化合物。母体ALLO(即非前药别孕烷醇酮)将在20％含水羟丙基-β-环糊精的制剂中制备。制剂可以在不添加任何水进行预分散的情况下填充到硬明胶胶囊中。以 5mg/kg给药测试化合物，并且将以1.5mg/kg给药母体ALLO(剂量可根据需要进行调整)。药物将以单一胶囊形式施用，然后通过管饲法施用10mL 水。另选地，可以如上所述预分散制剂并通过管饲法给药。对于IV组，将通过外周静脉中放置的经皮导管以静脉推注(含有浓度为1.5mg/mL的ALLO 的制剂)的方式施用母体ALLO(0.5mg/kg剂量)，然后在移除导管之前用2 mL生理盐水冲洗。

[1519] 口服施用后，在施用前5min至给药后48小时，通过外周静脉静的脉穿刺采取血样(各约1mL)。将血样转移到含有EDTA二钾抗凝血剂的试管中，并将试管置于碎冰上直至进行处理。在采集30分钟内，将通过在5℃±3℃下以2200x g离心10分钟来处理血样以分离血浆。在通过LC-MS分析之前，将血浆样本储存在-80℃的聚丙烯试管中。

[1520] 非人灵长类动物

[1521] 本研究评估了母体API(别孕烷醇酮，ALLO)血浆暴露的药代动力学特征，该血浆暴露是由于在四个疗程(每三天)中以10mg/kg(第1个疗程，ALL- CMSI-C5bMe-2-TG-油酸酯(I-2))、9.88mg/kg(第2个疗程，ALL-CASI-C5bMe- 2-TG-油酸酯(I-39))、7.57mg/kg(第3个疗程，ALL-CMSI-C5bMe-2-TG-辛酸酯(I-36))和7.45mg/kg(第4个疗程，ALL-CASI-C5bMe-2-TG-辛酸酯(I-47)) 口服施用于所喂养的雄性猴子的自乳化药物递送系统(SEDDS)中口服施用四种不同的前药引起的。研究设计如表F3所示。禁食过夜后，动物在给药前30分钟通过管饲法接受30mL的Ensure Milkshake和正常定量的食物。给药后24小时内对药物暴露进行定量。

[1522] 表F3:研究设计

[1523]

剂量疗程/天	雄性数量	化合物ID(SEDDS制剂)*	剂量水平(mg/kg)	剂量浓度(mg/mL)	剂量体积(mL/kg)	剂量媒介物*	给药途径	给药后冲洗(mL)
1/第1天	5	ALL-CMSI-C5bMe-2-TG-油酸酯(I-2)	10	2	5	27% Peceol，48% Cremophor RH40，25%芝麻油。(根据方案	PO	10
2/第4天		ALL-CASI-C5bMe-2-TG-油酸酯	9.88	1.98	5		PO	10

[1524]

		(I-39)				以 1:4 分散在水中)		
3/第 7 天		ALL-CMSI-C5bMe-2-TG-辛酸酯 (I-36)	7.57	1.51	5		PO	10
4/第 10 天		ALL-CASI-C5bMe-2-TG-辛酸酯 (I-47)	7.45	1.49	5		PO	10
*SEDDS 制剂=溶解于 27% Peceol、48% Cremophor RH40、25%芝麻油中的 TA。(根据主办方的 DF 制备方案，以 1:4 分散在水中)。								

[1525] 对于所有4个给药疗程，在向五只喂食的食蟹猴口服给药之前，用 SEDDS(27％Peceol、48％Cremophor RH40、25％芝麻油并水稀释)预先配制前药。

[1526] 非幼稚雄性食蟹猴对四个疗程中的口服施用前体药物是良好耐受的。在给药后的所有时间点(给药后0.5至24小时)均可在血浆样品中检测到前药(I- 2、I-39、I-36和I-47)。虽然在所有给药后时间点(给药后24小时内)也可检测到总ALLO，但游离ALLO主要在给药后1小时至8小时之间可检测到。

[1527] 使用软件Phoenix 64、WinNonlin 6.3(Pharsight，A CertaraTM Company) 进行NCA，以估计游离ALLO和总ALLO API的暴露。主要的NCA参数如下所示。结果显示在表F4和F5中。

[1528] 表F4.NHP中的游离别孕烷醇酮

[1529]

化合物 ID	剂量 umoL/kg	Tmax hr	Cmax uM	AUCinf nmol·h/L
I-2	8.8	4.0	0.10	0.70
I-39	8.8	4.0	0.14	0.77
I-36	8.8	4.0	0.10	0.62
I-47	8.8	4.0	0.12	0.78

[1530] 表F5.NHP中的总别孕烷醇酮

[1531]

化合物 ID	剂量 umoL/kg	Tmax hr	Cmax uM	AUCinf nmol·h/L
I-2	8.8	3.2	1.8	13.4
I-39	8.8	4.4	1.07	7.04
I-36	8.8	4.0	2.72	16.2
I-47	8.8	4.0	1.17	7.4

[1532] 实施例5:通过大鼠消化液或猪胰脂肪酶体外水解化合物

[1533] 测试化合物的体外水解可以通过与大鼠消化液一起温育来进行。在导管进入十二指肠之前(即在胰腺分泌物进入点的下方),通过总胆胰管插管从麻醉大鼠中收集大鼠消化液。这允许同时收集胆汁和胰液。将连续收集消化液 2h,在此期间将空白脂质制剂(按照大鼠淋巴转运研究中所述制备,但不添加药物)以2.8mL/h的速率输注到十二指肠中,以模拟给药后的条件。胆汁和胰液将保持在37℃下,并在收集后0.5h内用于体外前药水解实验。水解实验将通过将约0.375mL大鼠消化液与约0.625mL载药脂质制剂(如大鼠淋巴转运研究中所述)一起温育(37℃)来进行。在体内淋巴转运研究中,消化液与制剂的体积比将模拟胆汁和胰液的流速(~1.5mL/h)和十二指肠内制剂的输注速率(2.8mL/h)。将10μL等份试样(在0、2、5、10、15、30、60、90、 120、180min取样)添加到990μL乙腈/水(4:1,v/v)中以停止脂解,涡旋1 min并以4500g离心5min以在分析前沉淀蛋白质。将通过HPLC-MS分析上清液中残余化合物的浓度,并分析化合物水解的潜在产物。

[1534] 为了提供更高的实验产量,除非另有说明,否则化合物的体外水解将通常通过与猪胰脂肪酶一起温育来进行。这提供了更可再生的胰酶来源,有助于提高实验产量,并且也是比收集大鼠酶更大的挑战(因为大鼠肠液中的酶活性低)。简而言之,胰脂肪酶溶液将在水解实验之前通过将1g猪胰酶分散于5ml脂解缓冲液和16.9μL 0.5M NaOH中来制备。将悬浮液充分混合,并在5℃下以3500rpm离心15min,以提供上清液。将使用0.474g tris-马来酸盐(2mM)、0.206g $CaCl_2 \cdot H_2O$(1.4mM)和用NaOH调节至pH 6.5的8.775 g NaCl(150mM)制备1000mL的脂解缓冲液。为了评估前药在肠内水解的可能性,将在37℃下温育20μL前药溶液(1mg/mL溶于乙腈)、900μL模拟肠胶束溶液[由0.783g NaTDC(3mM)和0.291g磷脂酰胆碱(0.75mM)在500 mL脂解缓冲液中制备]和100μL酶溶液。将在温育后0、5、10、15、30、 60、90、120和180分钟取20μL温育溶液样品,并添加到180μL MeCN中以停止脂解。在分析之前,将混合物涡旋并以5000rpm离心5分钟以沉淀蛋白质。将通过HPLC-MS分析上清液中残余化合物的浓度,并分析化合物水解的潜在产物。

[1535] 在与消化酶一起温育时,前药的甘油单酯形式非常迅速地形成。因此,通过初始消化过程产生的甘油单酯形式的稳定性可以更好地评估模拟肠道条件下的稳定性。甘油单酯形式必须保持完整,以便在进入淋巴管之前在肠上皮细胞中被吸收和再酯化。在与新鲜收集的大鼠胆汁和胰液(BPF)或猪胰脂肪酶体外温育期间,测试化合物的甘油单酯形式的稳定性分布的比较将用于评估接头结构对甘油单酯中间体稳定性的影响。

[1536] 实施例6:在补充有脂蛋白脂肪酶的淋巴中从前药体外释放治疗剂

[1537] 为了探测淋巴管中脂质前药释放游离治疗剂,将前药与补充有脂蛋白脂肪酶(LPL,200单位/mL)的大鼠淋巴一起温育。LPL是在正常生理条件下脂蛋白相关TG水解所需的关键酶,因此预期其是血浆中再酯化药物-TG构建体脂解的关键贡献者,主要通过释放TG模拟物的sn-1和sn-3位置的脂肪酸,然后通过酯酶水解从2'位置释放药物。LPL在生理条件下与淋巴细胞或淋巴管/血管内皮细胞相连。因此,在这些体外研究中,大鼠淋巴将补充LPL以更好地反映体内情况。为了开始水解,将10μL LPL溶液(10,000单位/mL) 添加到10μL前药溶液(1mg/mL溶于乙腈)和500μL空白斯普拉-道来大鼠淋巴的混合物中。溶液将在37℃下温育。将在温育后0、5、10、15、30、 60、90、120和180分钟取温育溶液的样品(20μL),并将其添加到980μL 9:1 (v/v)MeCN/水中以停止脂解。在分析之前,将混合物涡旋并以4500g下离

心5分钟以沉淀蛋白质。将通过HPLC-MS/MS分析上清液中释放的治疗剂的浓度。

[1538] 实施例7:在补充有脂蛋白脂肪酶的血浆中从前药体外释放治疗剂

[1539] 为了探测游离药物在体循环中从TG前药的释放,将前药与补充有脂蛋白脂肪酶(LPL,200IU/ml)的血浆(大鼠、狗、猴或人)一起温育。LPL是体循环中脂蛋白相关TG水解所需要的关键酶,因此预期其是血浆中再酯化药物 -TG构建体脂解的关键贡献者,主要通过释放TG模拟物的sn-1和sn-3位置的脂肪酸,然后通过酯酶水解从2'位置释放药物。LPL在血浆中有活性,但在生理条件下被束缚在血管内皮细胞的腔表面。因此,在目前的体外研究中,血浆中补充有LPL以更好地反映体内情况。

[1540] 为了开始水解,将10μl LPL溶液(10,000IU/ml)添加到10μl前药溶液(1 mg/ml溶于有机溶剂,例如THF、DMSO或乙腈)和500μl空白血浆的混合物中。混合物将在37℃下温育。将在温育后0、5、15、30、60、90、120和 180分钟取温育溶液的样品(20μl),并添加到180μl乙腈中以停止脂解。在分析之前,将混合物涡旋并以4500x g离心5分钟以沉淀蛋白质。将通过HPLC- MS/MS分析上清液中前药水解的潜在产物(MG形式、酸形式和游离药物)。

[1541] 将在补充有LPL的大鼠、狗、猴和/或人血浆中测定所选前药化合物的体外水解曲线。

[1542] 表G1-G4显示了从大鼠、狗、猴和/或人血浆中回收的母体API(即游离别孕烷醇酮)的百分比。体外释放指定为"A"的化合物显示≥60%释放到血浆中;体外释放指定为"B"的化合物显示≥20%和<60%释放到血浆中;体外释放指定为"C"的化合物显示<20%释放到血浆中。

[1543] 表G1.存在于大鼠血浆中的游离别孕烷醇酮(母体API)的百分比

化合物 ID	实验结束时存在的母体 API (%)	化合物 ID	实验结束时存在的母体 API (%)	化合物 ID	实验结束时存在的母体 API (%)
I-1	C	I-14	B	I-41	A
I-3	A	I-16	A	I-42	A
I-4	A	I-29	A	I-43	A
I-6	A	I-30	B	I-44	B
I-7	B	I-31	B	I-45	A
I-8	A	I-34	B	I-51	B
I-9	B	I-35	A	I-52	A
I-12	A	I-39	A	I-53	A
I-13	A	I-40	A	I-54	B

[1544] 表G2.狗血浆中存在的游离别孕烷醇酮(母体API)的百分比

[1545]

化合物ID	实验结束时存在的母体API(%)
I-8	B

[1546] 表G3:猴血浆中存在的游离别孕烷醇酮(母体API)的百分比

[1547]

化合物 ID	实验结束时存在的母体 API (%)	化合物 ID	实验结束时存在的母体 API (%)	化合物 ID	实验结束时存在的母体 API (%)
I-1	C	I-29	B	I-41	B
I-2	B	I-30	B	I-42	B
I-4	C	I-31	C	I-43	B
I-9	B	I-32	C	I-44	B
I-10	C	I-34	C	I-50	A
I-12	C	I-35	C	I-51	A
I-13	C	I-39	B	I-52	A
I-14	C	I-40	A	I-53	C

[1548] 表G4.人血浆中存在的游离别孕烷醇酮(母体API)的百分比

[1549]

化合物 ID	实验结束时存在的母体 API (%)	化合物 ID	实验结束时存在的母体 API (%)	化合物 ID	实验结束时存在的母体 API (%)
I-2	C	I-39	B	I-49	B
I-8	C	I-40	B	I-50	A
I-9	C	I-41	C	I-51	A
I-10	C	I-42	C	I-52	B
I-12	C	I-43	C	I-53	C
I-29	B	I-44	C	I-54	C
I-30	C	I-45	C		
I-32	C	I-48	C		